UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1952 — N° 32

ACTION DU TRITHIOPARAMÉTOXY-PHÉNYLPROPÈNE EN INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES DANS LE TRAITEMENT DES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES

THÈSE
pour
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement
le 11 Juin 1952

PAR
CIRON André
Né le 11 Octobre 1923 à DOUERA (Département d'Alger)

MEMBRES DU JURY :

M. LEBON, Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale. — *Président*
M. FABIANI, Professeur de Bactériologie ..... } *Juges*
M. FABREGOULE, Agrégé (Médecine)..... } *Juges*
M. CHOUSSAT, Chargé d'un Cours Complémentaire..... } *Juges*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23
1952

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 - N° 32

ACTION DU TRITHIOPARAMÉTOXY-PHÉNYLPROPÈNE EN INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES DANS LE TRAITEMENT DES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES

THÈSE

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 11 Juin 1952

PAR

CIRON André

Né le 11 Octobre 1923 à DOUERA (Département d'Alger)

MEMBRES DU JURY :

M. LEBON, Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale. — *Président*
M. FABIANI, Professeur de Bactériologie ..... } *Juges*
M. FABREGOULE, Agrégé (Médecine)..... } *Juges*
M. CHOUSSAT, Chargé d'un Cours Complémentaire..... } *Juges*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23
1952

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Doyen	MM. SARROUY, O. ✲ ⚓ I A. O.S.
Doyens honoraires	LEBLANC, ✲ I.
	GILLOT, I.
	LAFFONT, C. ✲ I. O.S.
	LEBON, C. ✲ I.
Assesseur	GIBERTON, ✲ I.

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY, O. ✲ I. O.S.
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU, C. ✲ I. O.S.
Histologie et embryologie	KEHL, I.
Chimie biologique et médicale	GIBERTON, ✲ I.
Matière médicale	FOURMENT, ✲ I. M.A.
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT, C. ✲ I. O.S.
Clinique thérapeutique médicale	LEBON, C. ✲ I.
Physiologie	MALMEJAC, ✲ I.
Anatomie pathol. et oncolog. hum. et comp.	MONTPELLIER, ✲ I.
Physique médicale	PORTES, O. ✲ I.
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA,
Anatomie	RIBET (DE), ✲ I.
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY, O. ✲ ⚓ A.
Clinique ophtal. et ophtal. intertrop.	TOULANT, O. ✲ I.
Chimie générale pharm.	GRANGAUD, A.
Chimie chirurgicale	DUBOUCHER, ✲ I.
Thérapeutique chirurgicale	N...
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX, ✲ I.
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD, R.
Clinique chirurgicale infantile et orthop.	LOMBARD, ✲ I.
Pharmacie chimique et toxicologique	MONNET, A.
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX, ✲
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL, A.
Médecine légale et médecine du travail	THIODET, ✲ A.
Bactériologie	FABIANI, A.
Clinique urologique	SABADINI, I.
Botanique	ROQUES, I.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD, ✲
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI, ✲
Pathologie chirurgicale	GOINARD, A.
Accouchement et obstétricie sociale	HOUEL, O. ✲ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT, ✲ ⚷ I. ✪.
CABANES, ✲ ⚷ I. ✪.
COURRIER, O. ✲ ⚷ I. ✪.
GILLOT, I. ✪.
LEBLANC, ✲ ⚷ I. ✪.
MM. ABOULKER, ✲ ⚷ I. ✪.
POROT, I. ✪.
RAYNAUD, M. ✲ ⚷ I. ✪.
wEBER, I. ✪.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN, I. ✪.
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS.
	VERGOZ, ✲ ⚷ A. ✪.
Anatomie	BOURGEON ⚷
Histologie et embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine légale et médecine de travail	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharm. et toxicologie	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER, ✲ ⚷.
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI, ✲ ✪.

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRES SANS LIMITE DE TEMPS

Obstétrique ..... M. JAHIER, A. ✪.

AGREGE LIBRE

Physiologie ..... M. BATTEZ.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEBON

Professeur de Clinique thérapeutique médicale

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Aux Docteurs E. CHOUSSAT, R. CLAUDE, R. MAIRE

Qui nous ont guidé dans cette étude.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DES HÔPITAUX

A MA FAMILLE

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

ACTION DU TRITHIOPARAMETHOXY-PHENYLPROPENE EN INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES DANS LE TRAITEMENT DES HYPERCHOLESTEROLEMIES

INTRODUCTION

L'importance biologique du CHOLESTÉROL est un fait admis depuis longtemps. Actuellement, l'attention est de plus en plus attirée sur la signification physio-pathologique des états d'hypercholestérolémie, que ces états soient isolés ou inscrits dans un tableau clinique plus précis.

Dès lors, le traitement des hypercholestérolémies, et par conséquent la recherche d'un agent thérapeutique actif, étaient du plus haut intérêt.

L'étude d'un nouveau corps soufré de synthèse, d'action cholérétique, nous a donné des résultats particulièrement intéressants. Ce corps introduit en thérapeutique depuis quelques années est le :

TRITHIOPARAMETHOXY-PHENYLPROPENE

Son étude est le sujet de ce travail où :

1° Après un rappel de propriétés du cholestérol en biologie,

2° Nous étudions son rôle en pathologie, et en particulier l'hypercholestérolémie,

3° Pour aborder enfin l'étude pharmacologique et clinique du TRITHIOPARAMÉTHOXY-PHÉNYLPROPÈNE sur ces états,

4° En nous basant sur les résultats du dosage du cholestérol, portant sur 29 observations de malades hypercholestérolémiques.

CHAPITRE PREMIER

I. — RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS PHYSIO-CHIMIQUES CONCERNANT LE CHOLESTEROL

Le cholestérol a été découvert dans la bile en 1775 par Conradi, mais c'est Chevreul qui en a fait une espèce chimique définie et lui a donné le nom de « cholestérine ».

A. — Constitution. Propriétés.

Le cholestérol se présente en cristaux feuilletés blancs, à éclat gras, ou en poudre cristalline incolore, formée de minces tablettes sans odeur, ni saveur, altérables à la lumière.

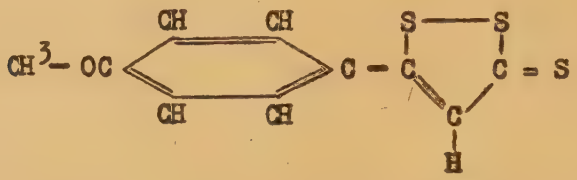
Cristallisé dans l'alcool, il retient une molécule d'eau qu'il perd dans le vide sulfurique à 100°. Il se dépose en longues aiguilles soyeuses à l'état anhydre de sa solution dans le chloroforme sec.

Son point de fusion est à 150° à l'état anhydre. Il est actif à la lumière polarisée qu'il dévie à gauche.

L'étude de sa constitution chimique a fait l'objet de nombreuses recherches : Berthelot y caractérisait la présence d'une fonction alcoolique et durant plusieurs années, on ne connut rien de définitif sur sa structure qui est fort complexe.

Sa formule brute est $C^{27}H^{40}O$. Le cholestérol depuis les travaux de Windaus, Wieland, Rosentheim est considéré comme un dérivé polyterpénique.

La formule développée est la suivante :



L'examen de cette formule montre l'existence de 8 atomes de carbone asymétriques. Il en résulte que l'on peut prévoir 256 isomères.

Certaines de ses propriétés chimiques sont dues à sa fonction alcool secondaire. Il peut donc :

— soit former des esters,

— soit se combiner à d'autres alcools, en particulier au digitonoside (cette combinaison permet de doser le cholestérol estérifié et total),

— la double liaison C^5C^6 *lui permet* de fixer une molécule d'iode ou de brome,

— traité par certains réactifs, il développe des colorations spécifiques qui permettent de le déceler et de le doser dans les liquides biologiques.

L'addition, goutte à goutte, d'acide sulfurique à une solution de traces de cholestérol dans un peu d'anhydre acétique, détermine une coloration rouge rosé passant rapidement au bleu : c'est la « réaction de Liebermann ».

Celle de Salkomwski permet d'obtenir en présence d'une solution chloroformique de cholestérol une coloration jaune ou rouge sang, dès que l'on ajoute en agitant un égal volume d'acide sulfurique concentré.

B. — Schéma du cholestérol en chimie biologique.

Sa constitution chimique l'apparente aux acides biliaires (acides cholaliques), aux hormones génitales, à la vitamine D, aux gernimes des glucosides cardiotoniques :

même noyau commun, cyclopentanoperhydrophénantrène ou stérane, dont certaines nous intéressent assez directement.

Parmi les stérols végétaux :

— l'ergostérol retiendra un peu notre attention, car irradié, il donne la vitamine D,

— le stigmastérol de la fève de Calabar présente quelque parenté avec le progestérone.

Les stérols animaux, beaucoup plus importants, groupent :

— le cholestérol,

— la vitamine E,

— des poisons de batraciens tels que la buffotoxine,

— l'acide cholalique dérivant du cholestérol qui, dans l'intestin, par réduction et isomérisation (passage de la série cis à la série trans) devient le coprostérol.

En outre, par l'intermédiaire de l'acide étiocholanique, produit d'oxydation de l'acide cholalique, le cholestérol présente des rapports étroits de structure avec les hormones sexuelles (folliculine, androstérone, progestérone). Avec le cholestérol marqué, Block et Rittenberg ont vu se faire la scission sur le carbone 17 ou sur le carbone 21 : on voit ainsi que les hormones corticosurrénales et la progestérone ont conservé 2 carbones de la chaîne latérale alors que les autres stéroïdes hormonaux n'en ont gardé aucun. Reichstein pense que le principe intermédiaire producteur des hormones sexuelles, serait fabriqué dans la cortico-surrénale au même titre que les autres hormones de cette glande. On pourrait imaginer avec Jayle un système oxydo-réducteur où le cholestérol serait donneur d'hydrogène et où les hormones stéroïdes seraient les accepteurs, hypothèse séduisante entre toutes et qui rendrait compte de bien des faits observés.

L'androstérone (Ruzicka) est obtenu par une suite

d'oxydo-réductions avec le cholestanol et l'épicholestanol comme corps intermédiaires.

Reichstein a préparé par voie de synthèse une désoxy-corticostérone dont le maillon intermédiaire est l'acide Δ 5 3 hydroxy-étio-cholanique déjà entrevu plus haut dans la synthèse de la progestérone.

A côté de ces activités organisatrices, le noyau stérane possède malheureusement des propriétés mitotiques anarchiques mises en évidence par les carbures cancérigènes.

Cook en cyclisant la chaîne latérale du cholestérol obtient un noyau 1-2 benzentracénique à propriétés cancérigènes: le méthyl-cholanthrène.

C. — Répartition du cholestérol.

Ces potentialités laissent entrevoir l'importance de ce corps. En effet, il existe dans tous les tissus organiques en plus ou moins grande quantité, mais on doit distinguer, d'une part :

— un cholestérol constitutionnel lié aux acides gras par un rapport fixe, en quelque sorte spécifique de chaque tissu (rapport lipocytique de Mayer et Schaeffer, cholestérol qui varie dans le même sens que l'hydrophilie du tissu considéré),

et d'autre part :

— un cholestérol de réserve dont on trouve des stocks particulièrement importants dans certains organes ou tissus (cerveau, foie, surrénales, poumon, rate, système réticulo-endothélial, peau).

Voici quelques teneurs (en grammes, pour 1.000 grammes de substances) :

Glandes surrénales	45 à 55
Cerveau : substance blanche	48
Cerveau : substance grise	7
Poumon	4,5

Rate	4
Foie	3,5
Rein	3,5
Pancréas	2,5
Cœur	1,4
Muscle	0,75

Afin de mieux rendre compte des faits, il faudrait rapporter ces taux au poids des organes ou tissus et l'importance des quantités de cholestérol hépatique ou musculaire apparaîtrait d'une façon plus évidente.

D. — Le cholestérol sanguin.

Ce chapitre essentiel demande à être étudié en détail. On doit envisager, d'une part le cholestérol plasmatique, et d'autre part, le cholestérol globulaire, et enfin les variations physiologiques de la cholestérolémie.

1) Cholestérol plasmatique.

Dans le plasma, le cholestérol se présente sous deux formes : libre et estérifié. Normalement, le rapport entre ces deux formes : $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ oscille peu entre 60 et 65 %. Cependant, il ne faut pas imaginer que dans le sérum sanguin le cholestérol dit libre le soit réellement : le cholestérol est pratiquement insoluble dans l'eau. Il n'est même pas toujours facile d'obtenir des suspensions colloïdales et Loeper et Decours ont décrit une technique particulière à cet effet. Il est maintenu en solution aqueuse par les cénapses qui l'unissent aux protéines (Machebœuf). En réalité, ce qu'il importerait de connaître ne serait pas tant le taux du cholestérol sérique, mais beaucoup plus, comme le dit Loeper, l'état de solubilité du cholestérol dans le sérum, d'où l'intérêt « du pouvoir cholestérolytique » du sérum défini par Loeper et Lemaire.

2) Cholestérol globulaire.

Dans les hématies il n'existe pas de cholestérol estérifié. Le cholestérol libre s'y trouve à un taux très constant, selon Grigaut et Lhuillier, voisin de 1 g. 50, inférieur à celui du sérum qui, mesuré par la technique de Grigaut, oscille normalement chez l'adulte entre 1,60 et 1,80. Cependant Bugnard aurait constaté que dans certains cas le cholestérol du sang total étant peu modifié, le cholestérol sérique croissait. Il suppose qu'il se produit ainsi un déplacement du cholestérol des globules vers le plasma. Sous l'influence de modifications physico-chimiques et en particulier en fonction de l'équilibre acide-base, il est possible de voir des mutations inverses du plasma vers les hématies.

Fink et Rémy ont aussi proposé l'étude du rapport :

$$\frac{\text{cholestérol plasmatique}}{\text{cholestérol globulaire}}$$

pour apprécier la rétention cellulaire.

Mais les recherches de Grigaut et de G.-C. Brum semblent infirmer la séduisante hypothèse de Bugnard.

3) Variations physiologiques du cholestérol sanguin.

On ne peut évidemment pas envisager la cholestérolémie à l'état isolé, mais comme un élément de la lipémie totale. Cependant, dans la plupart des cas, cholestérolémie et lipémie évoluent d'une façon parallèle et le quotient

$$\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}}$$

reste sensiblement égal à 21 %.

Les exceptions sont rares : dans l'ostéomalacie, les taux de cholestérol et de lécithine sont abaissés par rapport à la teneur en graisses totales (Coste et Grigaut).

Dans certains cas de maladies de Schuller-Christian, on a vu le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides}}$ s'élever de façon excessive (100 % comme dans l'observation de Lesné-Clément-Guillain). A ces cas près, le plus souvent la cholestérolémie reflète l'état de la lipémie. Mais cette cholestérolémie est influencée par l'état physiologique du sujet. L'âge joue déjà un rôle. Si, avec la technique de Grigaut, l'adulte jeune possède 1 g. 60 à 1 g. 80, les autres chiffres sont, en général:

Enfants nouveau-nés	0 g. 80 à 1 g.
Enfants	1 g. 30
Adultes après 40 ans	2 g. à 2 g. 50
Vieillards, moins de	2 g.

Le cycle menstruel a une influence bien marquée (Gonalons), la cholestérolémie s'élèverait, peu avant les règles, pour redescendre en quelques jours à la normale.

Violle donne le schéma suivant :

— du 2e au 5e jour du cycle : forte augmentation,

— du 5e au 10e jour : abaissement et retour à la normale,

— jusqu'à la ponte ovulaire : légère ovulation,

— phase lutéinique : abaissement sensiblement proportionnel.

Il semble, en somme, qu'il y ait un rapport inversement proportionnel entre folliculinémie et cholestérolémie.

La gestation modifie profondément le taux de cholestérol sérique (Chauffard, Laroche, Grigaut) surtout dans les deux premiers mois et les derniers où elle s'élève à 2 g. 50 *pour redescendre au taux habituel vers le deuxième mois des couches*. La lactation allonge parfois ce délai.

II. — METABOLISME DU CHOLESTEROL

A. — Origines du cholestérol.

Le cholestérol organique provient de deux sources : exogène et endogène.

1) Origine exogène.

L'alimentation apporte divers stérols, mais leur absorption n'est pas égale. C'est ainsi que la souris absorbe bien le cholestérol, mais non le stigmastérol. En général, si le cholestérol et la vitamine « D » sont absorbés, les phytostérols sont arrêtés par la barrière intestinale. Ces substances pénètrent dans l'organisme sous forme d'esters et peuvent subir des modifications dans la traversée intestinale (conduisant au déshydrocholestérol, comme l'ont constaté certains auteurs).

Cependant l'observation d'hydrolyse par la bile des esters présents dans le plasma sanguin tend à faire douter de l'absorption pure et simple des esters du cholestérol. Quoi qu'il en soit, l'absorption se fait grâce à la présence de lipides alimentaires et de bile. En effet, le jeune rat ne peut absorber de cholestérol si son régime est dépourvu d'une dose minime de lipides. De plus, ce sont les propriétés hydrotropiques des sels biliaires qui facilitent la dissolution des stérols dans le chyle (Chabrol).

2) Origine endogène.

L'apport endogène du cholestérol dépend : d'une part, du système réticulo-endothélial qui détruit les vieilles cel-

lules (Brugnard-Solombier) et en particulier les hématies (Remond-Colombier), mettant ainsi en valeur le rôle de la rate ; leurs constituants sont ainsi reversés dans la circulation, d'autre part, de processus constructifs dont les bases seraient :

a) *Acide oléique :* Les travaux récents de Tristram ne sont pas favorables à cette thèse. Les acides gras saturés restent sans effet sur cette élaboration.

b) *L'acide acétique :* Expérimentalement prouvé par l'acétate marqué à C 14 et le deutérium (Blooch, Rittenberg).

c) *L'isobutyrate :* Dont Kritcthwsky a retrouvé chez le rat les groupements méthylés. La destruction ou inactivation des hormones stéroïdes ou des produits de catabolisme dans le foie (Cantarow) collaborerait à cette formation. Beaucoup d'organes seraient susceptibles d'effectuer la cholestérogénèse.

3) Quels sont dans l'organisme les organes ou tissus qui ont un rôle dans l'anabolisme du cholestérol ?

a) *L'ensemble du système réticulo-endothélial* semble avoir un rôle prédominant, *en particulier la rate* (Abelous, Soula) qui a un rôle dans la destruction des hématies, comme nous l'avons remarqué déjà plus haut.

b) *Le muscle* (Grigaut, Yovanovitch).

c) *Les surrénales, les glandes génitales.* Toutefois, certains auteurs pensent cependant qu'il s'agit le plus souvent, davantage de dépôt que d'élaboration locale réelle (Ligas).

d) Cependant, avec l'acétate marqué à C 14 et le deutérium, Popjack, Beekmann, ont démontré que la cholestérine se formait dans l'intestin, dans les ovaires et dans le foie du lapin adulte et du fœtus. Le foie a un rôle essentiel dans l'élaboration du cholestérol. In vitro on a pu déceler la formation du cholestérol dans le foie au début de l'autolyse de celui-ci (Abelous, Soula 1920).

Franck Malckzinski, 1935, après hépatectomie voient le taux sanguin descendre jusqu'à des taux très faibles, ce qui pourrait correspondre aux cas de grande insuffisance hépatique avec hypocholestérolémie observée en clinique humaine. De plus, les mêmes auteurs ont observé que l'ablation du foie abaisse considérablement le rapport :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total.}}$$

Chamutin et Ludewig ont précisé qu'une hépatectomie partielle entraîne une diminution seulement passagère du cholestérol estérifié, le retour à la normale se produisant dès le troisième jour, c'est la reproduction expérimentale des déficiences fonctionnelles transitoires observées dans certaines hépatites aiguës régressives, dans l'ictère dit catarrhal par exemple (R. et D. Fuvert).

De plus, à l'unique estérase hépatique de Kondo et Schultz est venu s'ajouter :

— une estérase pancréatique (Pantaléon) ;

— une estérase intestinale (Froelich, Salmann) ;

— une estérase du sérum sanguin (Sperry) ;

si bien que devant cette multiplicité, Chabrol allait mettre en doute l'estérase hépatique et au quotient :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$$

il allait lui préférer sa réaction sulfo-phospho-vanilique pour évaluer le pronostic des ictères.

Quoi qu'il en soit, les intoxications par les poisons cellulaires hépatiques entraînent constamment une chute importante et précoce des esters du cholestérol qui peut aller jusqu'à leur disparition. Comme le cholestérol libre diminue dans la règle, moins rapidement et moins fortement, il s'ensuit un abaissement du rapport :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$$

qui peut réaliser une mesure de l'intensité de la déficience fonctionnelle hépatique. L'étude des modifications permet d'établir différentes « formules » suivant les circonstances cliniques (R. Fauvet).

C'est ainsi que dans l'ictère grave, il y a une chute de deux fractions $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ $\frac{0{,}18}{0{,}45} = 0{,}40.$

Dans l'insuffisance hépatique mineure de l'ictère catarrhal, les esters sont abaissés, alors que le cholestérol total reste constant. On obtient donc des pourcentages :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié} \quad 0{,}32}{\text{cholestérol total} \quad 2{,}13} = 0{,}15.$$

Dans les cirrhoses, les variations traduisent les ondes de la maladie et s'abaissent au cours des poussées d'hépatites.

4) Cholestérols et lipides.

Comme on le voit, le foie a un rôle primordial dans la formation du cholestérol et des lipides qui, en s'accumulant, risqueraient de créer des désordres. Mais la mobilisation se fait par une cholestérase hydrolysante qui dans le foie donne des phospho-aminolipides et du cholestérol libre qui est lancé dans la circulation et en partie retourne vers l'intestin.

Une leucytase agit dans l'intestin où elle libère les acides gras des phospho-aminolipides qui sont pris en charge par la cholestérase synthétisante qui les fixe sur le cholestérol (Grigaut, Chauffard).

Cette fonction importante qui préside à la synthèse des phosphatides, processus qui peut se dérouler même lorsque le foie est gravement lésé, est favorisé par la choline, la bétaïne, la méthionine, elle est, à l'inverse, ralentie par le cholestérol.

Perlmann et Chaikoff, grâce au phosphore radioactif,

ont prouvé que la formation des foies gras est en rapport direct avec le rôle des phosphatides dans le transport des graisses. L'état normal est caractérisé par un véritable équilibre dynamique au cours duquel les réserves lipidiques sont en perpétuel mouvement (Stetten et Grol).

Contrairement à ce qui se passe pour les glucides, l'emploi direct des graisses d'origine alimentaire est beaucoup moins important que le circuit qui va des réserves aux lieux d'utilisation. De la série d'analyses chimiques faites récemment par Ralli et ses collaborateurs, il ressort que la teneur du foie humain normal en lipides totaux ne dépasse jamais 8 % du poids frais ; ce chiffre s'accorde avec ceux proposés par Brusch, Scalabrino, Kennawai et Leates.

Les graisses neutres ont une valeur moyenne de 2 g. 26 %, le cholestérol, aux environs de 2 g. 83 %.

L'apparition des stéatoses hépatiques au cours des restrictions alimentaires et du jeûne reconnu chez l'homme et l'animal, incita à faire jouer un rôle au déséquilibre alimentaire : la richesse en graisses et la pauvreté en protides favoriseraient le stockage. La réversibilité, grâce au rétablissement de l'équilibre diététique, aboutit à la notion de facteurs lipotropes, dont l'activité est avant tout fonction de la teneur en méthionine qui sert à la synthèse de la choline, agent effecteur direct le plus puissant.

5) Cholestérol, protides et substances lipotropes.

En dehors de la valeur absolue de ces principes, il est indispensable de tenir compte de l'équilibre envers les divers éléments protidiques. Certains se comportent comme compétiteurs vis-à-vis des groupements méthylés labiles (tels qu'excès d'acide nicotinique), d'autres permettent une épargne de méthionine, d'autres encore, à forte dose, comme la cystéine, ont un rôle de stéatogène. Le pouvoir varie avec le type chimique de la surcharge : le dépôt en cholestérol créé par l'extrait en foie de bœuf, la

biotine, est favorablement influencé par l'inositol (Gavin, Mc Henry), qui serait d'ailleurs sans action sur l'hépatite à thiamine. L'inositol renforcerait la choline. Chez l'homme une dose unique de 5 g. donnerait une augmentation appréciable du cholestérol estérifié (A. Balatie, Paris, Cley), 0 g. 25 per os diminuerait la cholestérolémie.

L'hexainositol donne des fortes chutes à la suite de doses de 30 à 40 mg. L'effet serait encore plus prononcé par l'acétyl inositol.

La bétaïne serait aussi intéressante dans les dépôts en cholestérol.

Le problème de la stéatose humaine ne peut être résolu par la notion du déséquilibre nutritif. Dans le domaine expérimental, certaines glandes endocrines telles que antehypophyse (Best et Cambell), la post-hypophyse (Sainton), se sont montrées stéatogènes. Le chien dépancréaté, en survie par l'insuline, présente une dégénérescence graisseuse du foie à prédominance cholestérolée (Clark, Dragsted, Eillert) corrigée par le « lipocaïc » hormone.

Tous ces facteurs lipotropes agissent en entrant dans la synthèse des phospholipides ; en effet, en remplaçant la choline par la sérine, on obtient de la phosphatidiéthylsérine (Foch, Volley).

Le phosphore radioactif montre que le foie est le siège principal de ce « turnover » dans les phopholipides et que les agents lipotropiques l'accélèrent (Perlmann, Chaikoff). cité par Balatre.

B. — Excrétion du cholestérol.

a) *Le poumon.* — Il aurait un rôle important dans la destruction car, en effet, la teneur en cholestérol du sang du cœur gauche est inférieure de 0,285 à celle du cœur droit. Expérimentalement, 100 g. de poumon mélangé à 1 g. 990 de cholestérol, en vingt-quatre heures, en détruit 0 g. 365 et en quarante-huit heures, 0 g. 675.

S. Leites admet que dans le poumon a lieu la transformation du cholestérol en acide oléique et réciproquement.

b) *Le rein.* — Il n'y a pas lieu de considérer l'élimination urinaire du cholestérol, car d'après Butenandt et Dannenbaum, cette excrétion atteint à peine 0 mg. 75 à 1 mg. par jour.

c) *L'émonction mammaire.* — On peut l'envisager : le lait humain contient en effet 0 g. 318 de cholestérol par litre. Les glandes sébacées, les phanères, sont relativement riches en cette substance.

d) *Le foie.* — Mais, dans l'ensemble, l'élimination du cholestérol se fait par les voies biliaires et surtout par une véritable sécrétion de la partie terminale de l'iléon, car le cholestérol déversé par la bile serait entièrement résorbé (Uzan).

Les quantités de stérols excrétées sont assez variables, et les auteurs donnent des chiffres souvent différents : Chabrol, Bénard, Gobillard, indiquent 8 à 10 g. % de sels biliaires et 0,6 % de cholestérol ; Jones et Scherberg trouvent dans la bile vésiculaire 297 mg. 6 pour 100 cm^3 et à côté de ce cholestérol, 86 mg. 4 d'autres insaponifiables.

Le cholestérol biliaire est réduit en partie par la flore intestinale en coprostérol et ce fait peut limiter l'absorption intestinale du cholestérol (Gardner et Fox, Mueller). Cependant, cette flore oxydante n'existe pas toujours, un régime lacté prolongé la supprime ; elle ne se trouve pas chez l'enfant au sein.

En vingt-quatre heures, l'adulte normal excrète 0 g. 7 de coprostérol et 0,1 à 0 g. 3 d'autres stérols par les fèces.

III. — FACTEURS INFLUENÇANT LA CHOLESTEROLEMIE

En dehors des faits déjà invoqués, nous étudierons :

A) L'apport alimentaire.

Nous avons déjà rappelé que l'ingestion de certains stérols élevait la cholestérolémie. Si les êtres inférieurs (bactéries, levures, champignons), peuvent former les stérols aux dépens des glucides, c'est surtout des graisses que nous tirons cette substance. Un régime pauvre en stérols, mais riche en graisses élève la cholestérolémie (Widal, Weil, Laudat). Selon H. Salomon, le beurre plus que le jaune d'œuf (cependant plus riche en stérides), provoque une abondante sécrétion de cholestérol biliaire.

Voici, à titre d'exemple, d'après Grigaut, la teneur de quelques aliments en cholestérol pour 100 gr. :

Jaune d'œuf	2 g.
Cervelle	2 g.
Beurre	0 g. 44
Rognon de veau	0 g. 35
Ris de veau	0 g. 28
Foie de veau	0 g. 25

B) Excrétion et lyse.

La cholestérolémie en est évidemment fonction pour une large part, mais il faut tenir compte non seulement du cholestérol libre, mais encore de l'excrétion cholérique, et

d'autre part, il faut se demander si l'on ne doit pas tenir compte des insaponifiables qui accompagnent toujours le cholestérol dans les produits organiques ; il y a lieu d'étudier par suite dans la bile, en dehors du cholestérol, des acides biliaires et des insaponifiables en valeur absolue, les rapports $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides biliaires}}$ et $\frac{\text{cholestérol}}{\text{insaponifiables}}$ Les cas des femmes qui allaitent excepté, l'étude de l'excrétion biliaire suffit en pratique.

C) Système nerveux.

Les recherches de Remond, Colombies et Bernardbeig ont montré que la cholestérolémie musculaire établie par Grigaut et Jovanovitch, était sous la dépendance du système nerveux, les muscles paralysés produisent moins de cholestérol.

Grigaut et Dejace ont mis en évidence l'action de l'excitation des nerfs périphériques sur le métabolisme du cholestérol. Une section de la moelle augmenterait la lipurie et la cholestérolémie. Selon Mayer et Cahn, on trouverait dans l'hypothalamus, des centres végétatifs réglant le métabolisme des graisses et de l'eau intervenant dans des hypercholestérolémies, de certaines obésités hydrolipopexiques.

D) Les sécrétions internes.

1) *L'hypophyse.*

Le rôle de l'hypophyse dans la cholestérolémie est très complexe : l'hormone thyréotrope abaisse la cholestérolémie, alors que l'hormone lutéotrope, comme les prolans, tendrait à mobiliser le cholestérol organique (Teilum). La pituitrine, selon Nitznescu et Benedato produirait une chute et le lobe antérieur augmenterait les lipides du sang (Hoffmann, Fumbach). Au cours des traitements par l'A.C.T.H., Adlesberg et Schaeffer ont observé dans

77 % des cas une élévation de 33 % du cholestérol sérique total dont près de 36 % des cas excédaient 2 g. 80 (méthode de Sperry, Schoenheimer). Cette élévation était suivie d'une augmentation moins uniforme et moins prononcée du cholestérol estérifié et des phospholipides. De même, ces auteurs ont observé des résultats semblables avec la cortisone, mais avec des élévations moins importantes, de l'ordre de 20 % seulement, au lieu de 33 % pour l'A.C.T.H., tandis que l'augmentation du cholestérol estérifié et des phospholipides était plus constante qu'avec l'hormone hypophysaire. On sait que ces deux hormones mobilisent les graisses pour les transformer ultérieurement en glucose et en glycogène, mais cela n'explique pas la persistance de la cholestérolémie.

Nous avons observé cette augmentation au cours de ces thérapeutiques, et en particulier une malade hospitalisée salle Lasnet, pour rhumatisme psoriasique, au 27 décembre 1951, avait 1 g. 76 et après avoir subi des thérapeutiques par les sels d'or, les antibiotiques, la cortisone et l'A.C.T.H. présentait 2 g. 56 le 11 mars 1952.

2) *La surrénale.*

La zone médullaire aurait peu d'action, l'adrénaline favorise la combustion des graisses et augmenterait le cholestérol sanguin.

3) *La thyroïde.*

Son rôle est très important. On connaît en effet son action catabolique sur les lipides, la maigreur des basedowiens et l'adiposité des myxœdémateux. L'hormone thyroïdienne ne pouvait manquer d'avoir une action sur la cholestérolémie. En effet, le pourcentage de cholestérine baisse dans les hyperthyroïdies (sauf dans les cas avec hypertension) et augmente dans l'hypothyroïdie.

De cette constatation, on a tiré une thérapeutique intéressante de l'hypercholestérolémie, par l'administration

d'hormones thyroïdiennes ou de produits visant à augmenter l'activité de la thyroïde. Epstein en 1917, mettant l'accent sur les perturbations sanguines protido-lipidiques de la néphrose lipoïdique, proposait un traitement spécial avec régime hypercarné et extrait thyroïdien. Pour Max Levy, la thyrosine serait plus active que l'extrait thyroïdien per os.

4) *Les glandes génitales.*

Leur action est moins bien prouvée. Nous avons vu plus haut que la folliculinémie semblait être antagoniste de la cholestérolémie. Cependant Lorents a constaté que chez la poule, la lipémie était élevée et que les extraits ovariens augmentaient le pourcentage du sang en cholestérol.

5) *Le pancréas.*

L'insuline abaisse le pourcentage de cholestérine à raison de 10 à 20 unités par jour (Labbé, Loeper).

L'hormone lipocaïque du pancréas semble avoir une action variable sur le pourcentage du cholestérol sanguin. Dans sa thèse, H. Choay note que « la cholestérolémie commence à s'élever de façon assez sensible, ce qui peut paraître paradoxal et correspond probablement à une mobilisation des dépôts cholestéroliques préexistants ».

En effet, dans ces observations, le cholestérol s'élève encore après 20 à 30 jours de traitement pour redescendre ensuite, ce qui correspond un peu à nos observations où au cours d'un traitement standard de vingt jours, à six comprimés de lipocaïc par jour, nos hypercholestérolémies n'avaient pas évolué.

E) Les vitamines.

L'action des vitamines est plus limitée. On signale que la vitamine A agirait sur le trouble dû à l'hypercholestérolémie. Cependant, pour Casanova, l'axerophtol l'élève-

rait. Il y a lieu de rapprocher de ce fait l'observation de J. Verne qui a remarqué in vitro que l'oxydation chromique du carotène (provitamine A) donnait un produit fournissant certaines réactions des stérols. Kalaja a vu la cholestérolémie s'élever dans la déficience totale du groupe B (ou des constituants du groupe B moins BI) et dans la carence C ; dans ce dernier cas il n'y a pas de modification en ce qui concerne les esters. Negri et Tersi ont observé que l'injection intraveineuse d'acide I ascorbic répétée pendant plusieurs jours (0 g. 06 pendant 5 jours) provoquait chez l'homme l'abaissement du cholestérol sanguin aussi bien libre qu'estérifié. Nous avons plus haut l'action de l'inositol de la biotine que certains auteurs considèrent comme facteurs vitaminiques.

F) Principales thérapeutiques.

Pour Uzan les corps à radicaux salicylés tels que l'acide acétyl salicylique, le chloracétyl tyrosine, le chloracétyl tryptophane, l'acide acétyl glutamique, arriveraient au même résultat. Il conseille donc dans les diètes pour états hypercholestérolémiques de supprimer ces dérivés acétylés et en particulier le vinaigre. Avec les antibiotiques, en particulier la pénicilline et l'auréomycine, on voit le taux remonter, mais cela grâce à la disparition de l'état infectieux (Poli). Avec les sulfones, les sulfamides, novocaïne, l'acide para-amino-benzoïque, l'acide para-amino-salicylique (Uzan) on obtient un effet tout opposé ; en effet, ces corps provoqueraient l'élimination des radicaux acétylés.

De nombreux produits ont été proposés pour favoriser la déperdition en cholestérol ; une grosse majorité s'adresse à l'émonction hépatique et biliaire. On propose donc :

— les extraits hépatiques (Loeper 1937, Tixier de Sèze),

— les cholérétiques tels que atophan (Loeper 1937),

— les dérivés des acides phényl cinchoniniques (Tixier de Sèze 1937),

— les extraits biliaires, les sels biliaires, la bile, les extraits d'artichauts (Chabrol, Charonnat, Loeper 1937, Ed. Rosa 1950),

— des cholagogues, tels que le sulfate de soude, soit seuls, soit associés en spécialités,

— le trithio-paraméthoxy-phénylpropène, sujet de cette thèse, s'adresse comme nous le verrons plus loin, d'une part au parenchyme hépatique, aves ses molécules de soufre, et, d'autre part, à la sécrétion biliaire par un noyau benzénique,

— toujours sur la vésicule, mais par des procédés physiques : ondes courtes et micro-ondes, A. Le Doz aurait obtenu des chutes importantes de cholestérolémies rebelles à l'inositol et au régime associé. Cette physiothérapie de la région vésiculaire produirait-elle des modifications chimiques de la bile (selon la théorie de Bouchard, mais ce procédé n'a jamais eu d'action réductrice), ou des modifications de parois (Mickel, Naunyn, Policard) par action antiphlogistique ?

— on a aussi proposé l'iode (Chauchard, Ollivier 1934), le rhodonate de potasse, la phtaléine (Loeper, Binet), les dinitrophénols, la rhubarbe, l'alcalinisation du sang (Loeper 1937) sans que l'on puisse préciser le mode d'action de ces thérapeutiques.

G) Les cures hydrominérales.

Dans une étude des facteurs influençant la cholestérolémie, on ne peut négliger l'action des cures hydrominérales. Il sied de se préoccuper d'un certain nombre de causes d'erreurs signalées pour la plupart déjà par divers auteurs et qui méritent de retenir l'attention. Une cure hydrominérale ne comporte pas seulement l'ingestion d'eau minérale, elle comprend des pratiques hydrothérapiques, un régime alimentaire, des conditions physiques (repos physique et moral, exercices musculaires plus ou moins sur-

veillés médicalement, etc...), des conditions climatiques particulières qui doivent aussi entrer en ligne de compte.

Du point de vue clinique, la vie au grand air à elle seule, peut abaisser la cholestérolémie (Laroche, de Chaissemartin, Grigaut), l'irradiation aux rayons ultra-violets agit sur les stérols de la peau et les mobilise, d'où élévation plus ou moins marquée de la cholestérolémie, l'augmentation de l'élimination biliaire du cholestérol, l'accroissement au moins momentané du pouvoir cholestérolytique du sérum (Loeper, Degos) qui pourrait expliquer les hypercholestérolémies constatées après traitement par les U.V. (Dorlencourt et Seisof, Malczinski, Ornstein).

Aimes et Cyla ont montré que l'héliothérapie agit dans le même sens. Roffo a insisté sur l'importante cholestéropexie qui se constate dans les zones cutanées exposées au soleil. La dépression barométrique peut abaisser la cholestérolémie (Del Zoppo).

On insiste dans les stations sur l'observation d'un régime alimentaire qui peut, à lui seul, agir sur la cholestérolémie. L'hydrothérapie : bains, douches, massages, a aussi son influence.

Le nombre des travaux portant sur les variations de la cholestérolémie au cours des cures est considérable.

Les auteurs notent que la chute du cholestérol est d'autant plus marquée que le taux initial était plus élevé. Par contre, on n'observerait que rarement l'abaissement de cholestérolémies normales ou basses. Rathery, Wolff et Mlle Manjean l'ont bien vu avec l'eau de La Bourboule qui influence peu le cholestérol sanguin, sauf dans les cas d'hypercholestérolémies bien nettes. Les mêmes résultats seraient obtenus par l'eau de Vals (Uzan), de Challes (Rathery, Wolff, Rangier), de Bourbonne (Grand-Pierre et Fontaine), de Contrexeville (Lutringer), de Mondariz (Diaz), de Vittel (Finck en Remy), de Capvern (Pouy).

Par contre, les applications de « limons » ou tourbes minérales auraient pour résultats, entre autres, d'élever le taux du cholestérol et du phosphore lié aux lipides vers la deuxième semaine de la cure (Rosenfeld).

CHAPITRE II

CHOLESTEROL ET PATHOLOGIE

I. — Cholestérol et infections. Les hypocholestérolémies.

Nous avons vu l'importance du cholestérol dans l'organisme, tant au point de vue pondéral que potentiel.

Si l'on admet les dernières expériences qui en font le précurseur hormonal de l'organisme, on reconnaît au cholestérol, au point de vue physiologique, un rôle de défense de l'organisme aux infections, à l'hémolyse.

Roch et Besser, pendant les restrictions de la guerre, ont vu baisser le cholestérol en même temps que la résistance aux infections diminuait. Les formes de tuberculose, en ces périodes, ont été particulièrement sévères.

En effet, au cours d'une maladie infectieuse grave, on voit très souvent l'organisme épuiser ses réserves stéroliques. S'appuyant sur ces observations, Vidal, Monnier en 1943, attribuaient au taux du cholestérol un élément de pronostic allant de pair avec la vitesse de sédimentation globulaire. Les formes jeunes de la tuberculose pulmonaire s'accompagnent très souvent d'hypocholestérolémie, tandis que les formes fibreuses, considérées comme plus bénignes, sont très souvent hypercholestérolémiques. Laroche signale qu'au cours d'une infection, un cholestérol de 0,40 ou 0,50 rend le pronostic grave.

On sait aussi avec quelle fréquence les infections compliquent l'évolution d'une cirrhose, d'un basedow ou d'une maladie d'Addison, où il est fréquent de constater une baisse de la cholestérolémie.

II. — Les hypercholestérolémies.

En résumé, le taux du cholestérol sanguin à l'état physiologique normal est pratiquement fixe. Ses variations sont toujours en rapport avec un état pathologique. Nous venons d'évoquer les causes de chute du cholestérol sanguin. Quelles sont les principales causes de l'élévation du taux du cholestérol sanguin ?

L'hypercholestérolémie peut se définir comme une quantité de cholestérol supérieure à la moyenne physiologique qui est normalement de 1 g. 60 à 1 g. 80. Cependant, on l'a vu plus haut, il est des cas physiologiques tels que la grossesse, au cours de laquelle la cholestérolémie s'élève à 2 g. 50 le 8e et le 9e mois. Signalons également « l'hypercholestérolémie essentielle familiale » étudiée par Wilkinson, Stecher et Schuk.

Cette affection se caractérise par une élévation permanente du cholestérol sanguin qui oscille aux alentours de 3 g. chez plusieurs membres d'une même famille. Il semble qu'il y ait une adaptation de l'organisme à cette anomalie.

Dans un même cadre d'hypercholestérolémie isolée ou accompagnant une maladie, le tableau clinique peut être très différent. Au cours d'un examen systématique, on peut découvrir un taux à 3 ou 4 g., chez un malade qui ne ressent aucun trouble et peut même être très dynamique.

Tout à l'opposé (*avec parfois un taux minimum de* 2 *g.* 20 *seulement*), se présentent des malades asthéniés, fatigués par le moindre effort, qui se plaignent de somnolence postprandiale, de lenteur de la digestion, qui ont une prédisposition aux vertiges. Certains y ajoutent de la photophobie, des « points qui volent ». En somme ces malades semblent être de petits urémiques, on demande des analyses et on est surpris de voir une urée aux environs de 0 g. 25 et un cholestérol autour de 3 g. Il est un signe im-

portant dont Pietrowsky a fait le sujet de sa thèse présidée par M. le Professeur Lebon, c'est la céphalée qui, aussi fréquente que les quatre signes, vient compliquer le tableau et faire de cet hypercholestérolémique, un diminué social. Connaissant le coefficient lipocytique de Mayer et de Schaffer qui règle l'hydrophilie d'un tissu, on peut admettre qu'un apport exagéré de cholestérol puisse créer des œdèmes viscéraux responsables de tous ces signes et en particulier de la céphalée produite par une tension de l'encéphale qui est particulièrement riche en cholestérol.

Il est un certain groupe de maladies où l'hypercholestérolémie semble n'être qu'un des signes qui peut d'ailleurs par lui-même avoir un rôle pathogène, mais qui ne semble pas être la cause des maladies que l'on peut ranger ici. La néphrose lipoïdique, malgré ses taux élevés aux environs de 5 g., a toujours une étiologie inconnue. On sait le rôle des suppurations prolongées dans l'installation d'une amylose rénale. Certains brigthiques ont aussi des pourcentages assez importants de ce stérol, sans que l'on puisse l'incriminer. Les dysfonctionnements glandulaires expliquent les hyperlipémies secondaires du myxœdème et de la maladie de Basedow. Les troubles hépatiques, les dysfonctionnements vésiculaires arrivent aux mêmes résultats, mais on ne peut guère en rendre responsable le cholestérol.

Il n'en est pas de même pour d'autres affections où l'on discute fortement son rôle pathogène.

Dans les xanthomatoses, on relève plusieurs affections qui ont comme point commun un dépôt de cholestérol dans les cellules histiocytaires :

— La granulomatose lipoïdique du squelette ou xanthomatose osseuse, qui réalise des aspects divers que l'on peut classer sous trois chefs :

— la granulomatose lipoïdique du squelette sans lésion cranio-hypophysaire, beaucoup plus rare,

— la granulomatose lipoïdique du squelette avec lésion cranio-hypophysaire ou maladie de Hand-Schuller-Christian,

— le granulome lipoïdique solitaire des os qui est très rare.

L'hypothèse classiquement admise est celle qui considère la granulomatose lipoïdique comme liée à un trouble du métabolisme lipique, et en particulier du cholestérol. Ce dernier se déposerait dans les cellules réticulo-endothéliales et provoquerait ainsi leur prolifération. La granulomatose lipoïdique serait une dyslipoïdose au même titre que la maladie de Gaucher ou que la maladie de Nieman-Pick. Cependant les études histologiques modernes conduiraient à une conception différente. Elles auraient montré que la prolifération réticulo-histiocytaire était le fait primitif. La surcharge lipoïdique serait seulement secondaire, la cause de la prolifération restant alors inconnue.

Cependant, Schick et Sperry en suivant pendant quinze ans un enfant d'une famille atteint d'hypercholestérolémie essentielle, a vu par la suite se former des images radiologiques du poumon « en gâteau de miel », signe d'une xanthomatose pulmonaire associée à un granulome éosinophile du fémur, ce qui fait penser que les conceptions classiques et modernes peuvent être toutes deux un reflet de la vérité.

Le xanthelasma ou xanthome plan, dépôt de ce stérol dans l'épiderme, s'il n'étend ses dangers qu'à l'esthétique, semble bien prouver le rôle joué par l'hypercholestérolémie qui, si elle est parfois absente, est toujours retrouvée dans les antécédents.

— Le psoriasis coexiste souvent avec des taux élevés de cholestérol que l'on retrouve dans les écailles des lésions cutanées. Après le dermatologiste, l'ophtalmologiste a fréquemment à déceler la pléthore de ce corps. On sait que le xanthélasma a sa localisation favorite dans l'angle interne de l'œil, sur les paupières. Le synchisis étincelant est

une précipitation de paillettes de cholestérol dans le corps vitré qui miroite comme une poussière d'or. Dans les lésions de la rétine à plaques blanches des brightiques, des diabétiques, des femmes enceintes, on retrouve du cholestérol en pourcentage notable. Calman dans sa thèse, a montré la coexistence de cette hypoesthésie et de l'hypercholestérolémie. Il pense que le dépôt de cholestérol dans le ganglion ciliaire était le seul responsable. Le gérontoxon ou arc sénile est un dépôt de ce stérol dans l'épaisseur des lames de la cornée. Le siège périphérique à proximité des arcades vasculaires montre qu'il s'agit d'un dépôt local par dialyse lente et non par dégénérescence. Dans certaines cataractes séniles non compliquées, le cristallin contient une masse grumeleuse formé par des globules de Morgani, des granulations graisseuses, des restes de fibres cristalliniennes et de la sérosité albumineuse. La bouillie cristallinienne peut se résorber, souvent il se dépose des cristaux de cholestérol et des sels de chaux (Terrien). Le cristallin en contient alors jusqu'à vingt fois son taux normal et on retrouve cela dans 33 % des cataractes séniles. Jean Patavy dans sa thèse dit que lors de l'association « cataracte et gérontoxon » on retrouve 80 % de cas d'hypercholestérolémie ; lorsque le gérontoxon complique la cataracte on retrouve toujours l'hypercholestérolémie, si bien qu'il fait de l'arc sénile, un signe d'hypercholestérolémie présente ou passée. Louis Dor cite des cas de conjonctivite chronique coexistant avec des taux de 2 g. 20 à 2 g. 50 de cholestérol dans le sang, et qui guérissaient avec le retour à la normale de la cholestérolémie.

On ne peut tirer des conclusions formelles de ces éléments, mais ils permettent d'attribuer un rôle nocif à ce corps qui semble d'ailleurs plus pathogène pour certains organes et en particulier la vésicule biliaire, si l'on considère que 82 % des calculs biliaires sont constitués en majeure partie par de la cholestérine.

Nous n'avons pas l'intention d'aborder l'étude très complexe de la pathogénie, de la lithiase biliaire. Ceci dépasse

le cadre de notre travail. Toutefois, il est possible qu'une excrétion insuffisante de la cholestérine biliaire soit à l'origine de certaines affections hépato-vésiculaires.

L'importance des hypercholestérolémies dans l'étiopathogénie de l'artério-sclérose nous semble mériter un chapitre particulier.

Le rôle du cholestérol dans ce cas a été reconnu par de nombreux auteurs.

III. — Cholestérol et artériosclérose.

Les théories sont nombreuses, la question reste encore confuse. Nous nous bornerons à rappeler quelques observations faites par les auteurs qui ont cherché à élucider l'étiologie de certaines manifestations athéromateuses.

Anitschkoff a pu, en 1913, reproduire l'athérome chez le lapin en maintenant celui-ci dans un état d'hypercholestérolémie. Waker, Heick, Bayley ont reproduit cette expérience et ont vu qu'il y avait toujours, au début, une cholestérolémie, avant le dépôt dans l'intima. Frieldberg a critiqué la valeur de cet athérome, en faisant valoir que l'homme est omnivore et le lapin étant herbivore ne pouvait excréter le cholestérol. Il est vrai que chez les animaux omnivores, pour obtenir le même résultat, on a dû les soumettre : le chien et la souris, au thiouracil (Steiner), le poulet au diéthylstilbœstrol (Chaikoff), et le singe rhésus doit être carencé en pyridoxine (Renehart, Grinmber). Cependant, en clinique, les exemples sont nombreux. Mœnckeberg signale une lipoïdose aortique à la suite d'injections intraveineuse de cholestérine. Hirsch rappelle le cas d'un enfant de six ans qui, soumis à plusieurs reprises à la bronchographie lipiodolée, présentait une lipoïdose extraordinaire de l'aorte. Welin cite le cas d'une famille de trois frères et trois sœurs atteints « d'hypercholestérolémie essentielle familiale » dont tous, sauf un, souffraient d'athérome coronarien et deux d'entre eux seraient atteints d'un infarctus du myocarde.

Wilkinson, parmi ses 159 cas « d'hypercholestérolémie essentielle familiale », retrouve souvent l'altération des coronaires. Boucomont (1949) rappelle que les Egyptiens, les Arméniens, sujets à des cholestérolémies élevées, présentent souvent des « angines d'effort ».

Gertler, Garn, trouvent une cholestérolémie moyenne de :

— chez les hommes sains :

1 g. 95, de 20 à 30 ans,
2 g. 54, de 50 à 60 ans.

Par contre, ils trouvent :

— chez les coronariens :

2 g. 45 de 20 à 30 ans,
3 g. 00 de 40 à 50 ans,

d'où ils en déduisent un âge cholestérolique en avance de vingt ans, sur l'âge réel. Ils pensent que les chiffres moyens assez bas que l'on trouve chez les vieillards, s'expliqueraient par la survivance des sujets à cholestérolémie basse, alors que les autres auraient succombé. Ils comparent la fréquence de la coronarite chez les peuples civilisés et leur standard de vie élevé (alimentation hypercarnée et riche en cholestérol), ils notent aussi la fréquence de l'artériosclérose dans le myxœdème et la xanthomatose.

On a accusé l'insuline de favoriser l'artério-sclérose, alors qu'en prolongeant la vie du malade, elle l'exposerait aux atteintes de l'hypercholestérolémie, assez fréquente chez eux. Bouvain est surpris par le nombre d'infarctus myocardiques chez la femme diabétique, ce qui contraste avec la rareté de cette lésion dans le sexe féminin. Hyman souligne la fréquence de la thrombose coronaire chez l'ulcéreux chronique. Il en attribue l'effet, soit au vague, soit au régime de Sippy (repas hyperlipidiques) auxquels sont soumis les ulcéreux chroniques aux U.S.A. En effet, chez ces coronariens, il y a eu 23 % de morts par ulcères, et ré-

ciproquement 24 % de thrombose chez les ulcéreux. A l'occasion de cette publication, Kelner, Ahrens disent avoir constaté qu'un rapport favorable $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ ne provoquait pas d'artério-sclérose, les phospholipides « stabiliseraient et disperseraient le cholestérol libre et estérifié en un état stable et colloïdal » et que le complexe pathologique, cause de la coronarité, devait être une certaine association cholestérol et protéines.

La physiopathologie de cette affection reste obscure. Leary pense que les macrophages seraient les agents de transport du cholestérol dans les parois artérielles. Winternitz, Lecompte, accusent les hémorragies intra-murales dues à des ruptures de l'intima, cependant on n'y a pas retrouvé de capillaires. Hueper y voit un déséquilibre colloïdoplasmatique qui, par précipitation de fines pellicules de cholestérol, entraverait la nutrition des parois en produisant une anoxie de l'intima, lésant les cellules endothéliales, augmentant la perméabilité et facilitant l'infiltration et le dépôt de cholestérol. C'est en se basant sur ce fait que l'on peut provoquer ces lésions par des substances à grosses molécules (alcool polyvinique, cellulose méthylique). Moreton a vu que des repas riches en graisses augmentaient la taille et le nombre des particules visibles contenant du cholestérol ; même si l'élévation du pourcentage lipidique plasmatique est minime. On retrouve ce phénomène chez les myxœdémateux, les xanthomateux et les diabétiques hyperlipémiques. Pour cet auteur, il y aurait « une pluie de grosses particules » qui se déposeraient dans l'intima, les graisses neutres, les acides gras seraient résorbés par les macrophages plus facilement que le cholestérol qui s'accumulerait.

De tous ces faits, on ne peut pas douter de l'innocuité du cholestérol. Il semble que l'on manque d'un lien commun sur la pathologie du cholestérol entre les divers organes lésés : œil, vésicule biliaire, appareil circulatoire, pour ne parler que des principaux. Lœper avait tenté un essai

de systématisation en décrivant « la cholestérolémie, maladie précipitante », qui unissait sous une même pathogénie, le sable vésiculaire, le calcul, le xantélasma, le tophus du goutteux et les dépôts cholestérino-oxaliques et uriques du rhumatisant. (Edgar Rosa en 1950, avait intégré dans cette classification l'athérome coronaire pour lequel il avait recherché le pouvoir cholestérolytique du sérum).

Pour étudier le pouvoir précipitant d'un organisme, Lœper avait décrit une réaction titrant le pouvoir cholestérolytique du sérum. Sur le sérum d'un malade, on dose immédiatement le pourcentage ; puis sur une autre quantité mélangée à de la cholestérine, le tout placé à l'étuve pendant deux jours, on redose après filtration, le cholestérol de ce sérum. Si le pourcentage était supérieur au premier dosage, le sérum ayant dissous du cholestérol, avait un pouvoir cholestérolytique positif ; si le pourcentage était inférieur, il en avait déposé et avait un pouvoir cholestérolytique négatif, ce qui expliquait les dépôts de ce corps dans l'organisme, ce pouvoir cholestérolytique positif ou négatif n'étant pas obligatoirement proportionnel au taux du cholestérol dans le sang. Il avait décrit aussi d'autres réactions : une intra-dermo-réaction aux suspensions colloïdales de cholestérine et une réaction de floculation aux suspensions colloïdales de cholestérine, calquée sur la réaction du benjoin colloïdal possédant une zone pathologique de précipitation dans les sixième, septième et huitièmes tubes.

Ces réactions ne semblent pas avoir emporté l'enthousiasme des cliniciens, car on ne voit dans la littérature actuelle que quelques auteurs (Ed. Rosa, 1950) faire état de ces réactions.

IV. — Cholestérol et cancer.

On a vu l'importance du cholestérol dans la genèse de l'artério-sclérose, mais l'action pathogène ne semble pas s'arrêter là. La parenté du cholestérol et des carbures cancérigènes est présente à l'esprit du praticien qui se méfie bien souvent du gros calcul unique de cholestérine qu'on incrimine souvent dans la genèse d'un néoplasme de la vésicule. Robitson, Braissford en 1913 favorisaient le développement de tumeurs du rat en y injectant de la cholestérine.

Roffo note que les malades atteints de sarcome et de carcinose présentaient une élévation de la cholestérinémie. Le même auteur en dosant les cancers cutanés, montre que la lésion cancéreuse contient plus de cholestérol que la peau saine. Chez le blanc, la peau de la face où le néoplasme est fréquent, contient 0 g. 60 à 1 g. 50 % alors que la peau du ventre où cette affection est rare, n'a que 0,20 à 0,25 ; chez le nègre où le cancer de la face est rare, la peau ne contient que 0,10 de ce stérol ; dans tous les cancers cutanés, il trouve des pourcentages dépassant 2 g. avec une moyenne de 2 g. 50.

Paschetta remarque que les cancéreux où la thérapeutique a échoué présentaient un cholestérol situé entre 2 g. 20 et 2 g. 80, que les cas de cancers successifs ou récidivants avaient un taux compris entre 2 g. 50 et 2 g. 70. Chez le rat, en faisant baisser le pourcentage, cet auteur avait l'impression que la poussée évolutive s'amendait, le cancer n'étant pas amélioré pour cela. Il n'y aurait d'hypercholestérolémie que dans la phase cachectisant terminale du cancer. Il pense aussi que des taux ramenés à la normale pouvaient favoriser l'action du radium.

Jacques Savouret aurait réussi par des extraits purifiés de glandes mammaires lactantes, à faire baisser le cholestérol et à obtenir la régression de certaines tumeurs .

Comment, devant tant de diversités d'action peut-on concevoir un seul corps responsable de toutes ces affections ? J. Savouret constate que la réaction de Liebermann est caractéristique de tous les stérols possédant la double liaison en C5, C6 dans le cycle, donc que l'on dose aussi bien le cholestérol que les dérivés de l'ergostérol, la prévitamine D, le calciférol. Ces produits ne sont pas précipités par la digitoniside et pourraient influencer le rapport

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total.}}$$

Il pense que le cholestérol estirifié serait des stérols différents non saturés, faisant fonction de pré-hormone et que l'on ne peut prétendre avoir de précision sur l'importance relative des quantités de cholestérol défini et les stérols non saturés, les uns cataboliques, les autres anaboliques, aussi bien que la fraction libre que de la fraction estérifiée. A titre d'exemple, une ampoule de « stérogyl 15 (15 mg. de vitamine D) » donnerait la même coloration que 1 g. 15 de cholestérol.

Selon cet auteur, on aurait une nouvelle interprétation clinique de la cholestérolémie qui pourrait expliquer la différence qui existe entre un ictérique à 4 g. et le même taux chez un pléthorique bien portant. Chez l'ictérique, on doserait les stérols cataboliques, en somme les produits de déchets, et chez le pléthorique les stérols anaboliques actifs biologiquement, tels que la vitamine D qui, d'ailleurs, en excès n'ont pas toujours un rôle bénin.

Même si ces hépothèses se réalisent, cela n'enlèverait pas au patient ce danger à longue échéance que constitue l'hypercholestérolémie.

CHAPITRE III

ACTION DU TRITHIOPARAMETHOXY-PHENYLPROPENE

L'exposé que nous venons de faire dans la première partie de ce travail était nécessaire pour montrer l'importance du cholestérol dans la physiologie, d'une part, et l'importance de l'hypercholestérolémie en pathologie, d'autre part.

Il était du plus haut intérêt de trouver une thérapeutique de l'hypercholestérolémie. Un médicament nous a semblé particulièrement intéressant à étudier, étant donnée son action cholestérolytique, le :

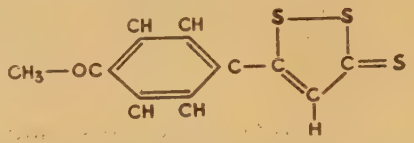
TRITHIOPARAMÉTHOXY-PHÉNYLPROPÈNE.

I. — Composition et propriétés.

En étudiant d'une façon systématique l'action du soufre sur certains composés de la série aromatique, B.-N. Halpern et O. Gaudin ont découvert un type entièrement nouveau de dérivé soufré de synthèse. Les corps de cette série contiennent une porportion importante de soufre (3 atomes par molécule) et certains sont doués de propriétés thérapeutiques. Leur formule en général, est : R — C^3HS^3 dans laquelle R représente un noyau benzénique lié à une chaîne latérale ayant au moins 3 atomes de soufre. Le dérivé qui a fait l'objet de l'étude physiologique la plus approfondie, est le :

TRITHIOPARAMÉTHOXY-PHÉNYLPROPÈNE.

C'est un corps qui se cristallise en aiguilles jaunes orangées, tendant au rouge pour les cristaux les plus gros ; il fond à 108° ; il est inodore et possède une saveur très amère ; il est insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques ; il est très stable chimiquement et sa formule développée est la suivante :



C'est donc un méthoxy-phényl dithio cyclopentène thione, ou plus simplement trithio-paraméthoxy-phényl-propène.

Le produit est un composé entièrement nouveau. Les faits rapportés par les auteurs montrent que ce corps riche en soufre semble posséder une action stimulante sur la cellule hépatique. Pratiquement, cette action se répercute au point de vue physiologique par des phénomènes mesurables ;

— un effet secrétagogue cholérétique qui nous intéresse tout particulièrement et que nous allons étudier en détail ;

— l'amélioration de la balance azotée par stimulation de l'uréogénèse, que nous citons pour mémoire, et dont l'étude ne concerne pas notre travail ;

— l'accroissement du taux du glutathion sanguin.

Action cholérétique.

Pour étudier l'action cholérétique, Halpern et Gaudin ont utilisé chez le chien la méthode de Markowitz, dite de la fistule biliaire permanente : après résection du canal cholédoque, une canule de verre reliée à un tube de caoutchouc rigide est introduite dans le canal et maintenue par une ligature. Ils procèdent ensuite à l'exclusion de la

vésicule. Le tube de caoutchouc qui prolonge la canule est enfoui dans le péritoine et son extrémités extérieure est fixée à un tube en T. Une des branches de ce tube est coiffée d'une vessie de caoutchouc destinée à recueillir la bile ; l'autre est munie d'un tube fermé par une pince permettant l'évacuation périodique. L'animal, à condition de lui fournir la bile nécessaire à sa digestion, peut vivre normalement une ou deux semaine. Pour étudier l'effet cholérétique du trithio-paraméthoxy-phénylpropène, ces auteurs ont administré dans une première série d'essais le produit « per os » et, dans une autre série d'expériences, par voie intramusculaire, après sa dissolution dans un solvant spécial.

1) *Administration perorale :*

Les auteurs ont adopté la dose de 2 à 3 mg. par kilog de poids, administrée en suspension dans la gomme arabique, à l'aide d'une sonde œsophagienne. L'effet se traduit par une augmentation de la quantité globale de bile excrétée et par modification de sa composition.

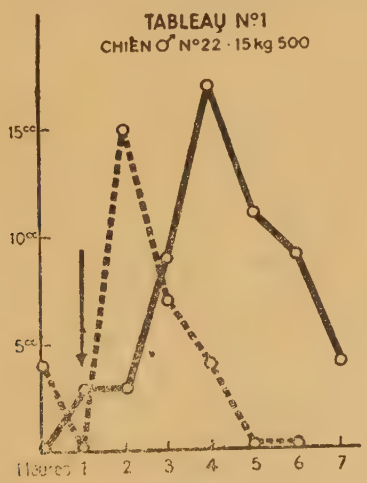


TABLEAU N° 1

o- - -o Cholérèse horaire après ingestion de 66 mg. 6 par kg. de cholate de sodium.

o——o Cholérèse horaire obtenue chez le même chien après ingestion de 3 mg. 3 par kg. de trithioparaméthoxy-phénylpropène.

TABLEAU N°2

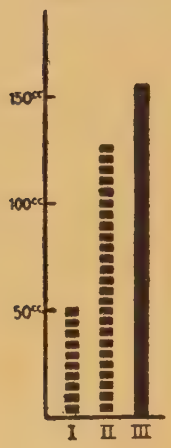


TABLEAU N° 2

I. Volume de bile secrétée normalement par le chien en 24 heures (52 cc.).

I. Volume de bile secrétée par le même chien en 24 heures (128 cc.) après *ingestion* de 40 mg. par kg. de cholate de soude.

III. Volume de bile secrétée par le même chien en 24 heures (155 cc.) après *ingestion* de 2 mg. par kg. de trithioparaméthoxy-phénylpropène.

L'administration orale de 2 mg. par kilog, de ce corps, accroît d'une façon très importante et très prolongée, la sécrétion biliaire : l'augmentation de la cholérèse débute en général, une heure après l'ingestion, pour atteindre son maximum trois heures après, où le débit biliaire peut atteindre son point culminant, c'est-à-dire 400 % de sa valeur primitive. Puis la sécrétion diminue progressivement, restant au-dessus de la moyenne pendant cinq à sept heures.

Le bilan cholérétique des vingt-quatre heures s'établirait ainsi : chez un chien ayant une cholérèse normale, de 52 cc./24 heures ,l'ingestion de 2 mg./kg. de ce produit a provoqué l'émission de 155 cc. de bile alors que 40 mg./kg. de cholate de soude chez le même animal ne produisait que 128 cc. Les sels biliaires, et notamment le cholate de

soude, montrent une action plus faible et moins prolongée. Pour obtenir une action comparable, il faudrait utiliser 40 à 60 mg./kg. contre 2 mg./kg. de ce produit. L'effet cholérétique du cholate de soude débute plus rapidement mais ne dure en moyenne qu'une à deux heures.

C'est donc une cholérèse intense et prolongée, sans doute liée à une absorption du produit faiblement soluble, mais aussi à un mécanisme d'action cellulaire que montrerait l'étude histophysiologique de la cellule hépatique. Le cholate de soude semble avoir un effet plus brutal et plus limité, qui semble simplement évacuer les produits déjà élaborés et emmagasinés par la cellule.

A ces modifications volumétriques, s'ajoutent aussi des changements importants dans la composition chimique de la bile. La différence dans la composition de la bile émise sous l'influence des deux cholérétiques est frappante. Les concentrations en pigments et en acides varient peu, par contre, on remarque un accroissement considérable du taux de cholestérine sous l'influence du trithio-para-méthoxy-phénylpropène qui dépasse 500 % pour une dose de 2 mg./kg., alors que la cholestérine n'est pratiquement pas modifiée, après absorption par le chien de 40 mg./kg. de cholate de soude (accroissement de 35 % au maximum). Les courbes 3 et 4 montrent l'évolution comparative de la cholestérine chez le même animal au cours de deux expériences.

Les quantités totales de cholestérine éliminée sont représentées par les figures 5 et 6.

Il résulte que la cholestérine biliaire est augmentée de 378 % par le trithioparaméthoxy-phénylpropène, alors qu'elle n'est que de 154 % avec le cholate de soude. Les sels biliaires, par contre, varient dans des proportions beaucoup plus faibles, de 31 à 40 %, alors que les pigments biliaires diminuent légèrement (de 21 à 29 %).

Courbes 3 et 4

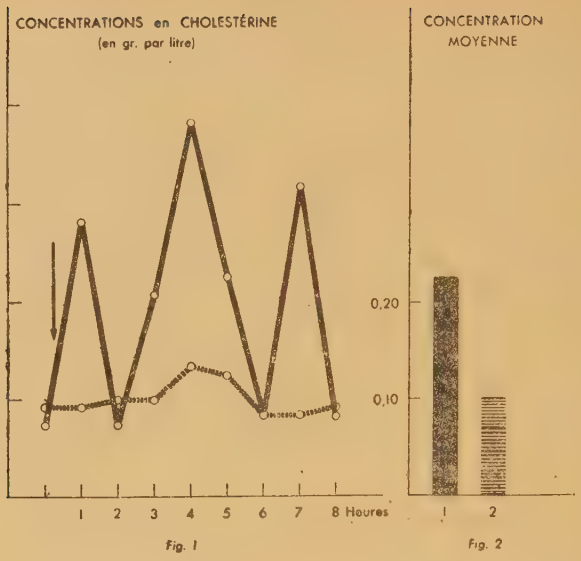
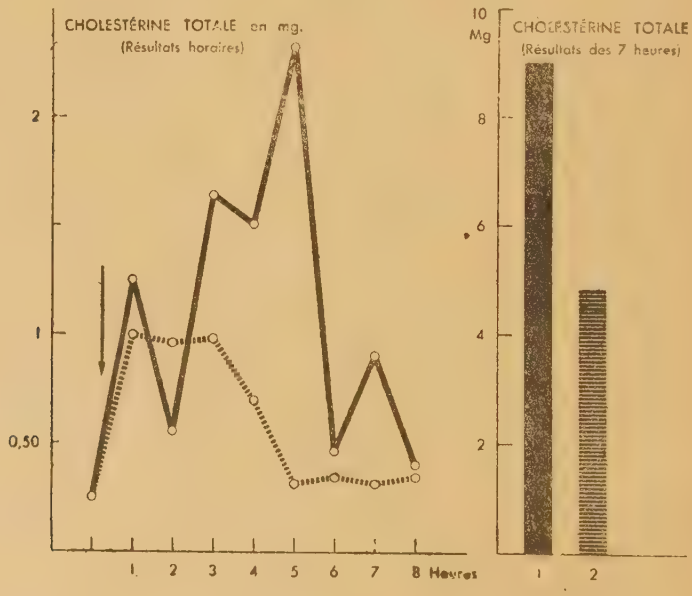


Fig. 1. — Evolution de la cholestérine biliaire (concentration en grammes par litre) chez un chien muni d'une fistule biliaire permanente.
Courbe en trait continu : après administration de 2 mg./kg. de trithioparaméthoxy-phénylpropène.
Courbe en tirets : après administration de 40 mg./kg. de cholate de soude.

Fig. 2. — Concentration moyenne de la cholestérine dans la bile recueillie pendant 7 heures.
1) Après administration du trithioparaméthoxy-phénylpropène.
2) Après administration du cholate de soude.

Figures 5 et 6



Cholestérine totale de la bile recueillie pendant 7 heures.

Après administration de 2 mg./kg. de trithio-paraméthoxy-phénylpropène.

Après administration de 40 mg./kg. de cholate de soude.

2) *Administration parentérale :*

Dans les expériences précédentes, le cholérétique de synthèse était administré per os. On peut se demander si le trajet digestif ne le modifie pas : soit transformation chimique à activité différente, soit absorption incomplète.

Courbe 7 - 8

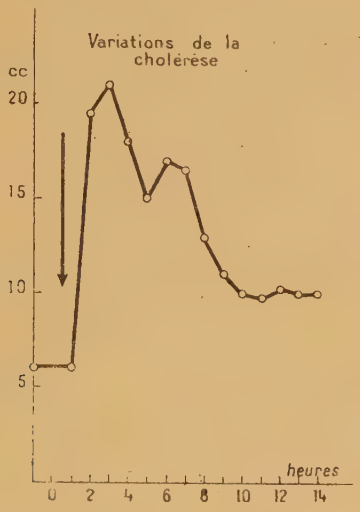


Fig. 1

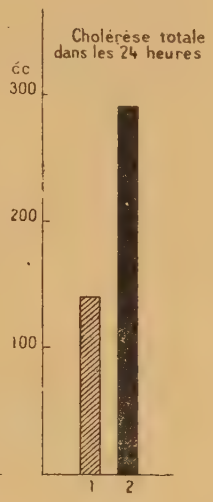


Fig. 2

Fig. 1. — Cholérèse horaire après injection intramusculaire de 1 mg. 5 par kg. de trithioparaméthoxy-phénylpropène.

Fig. 2. — 1° Volume de la bile sécrétée par le chien pendant les vingt-quatre heures précédant l'expérience ; 2° volume de la bile sécrétée par le même chien pendant les vingt-quatre heures suivant l'injection de 1 mg. 5 par kg. de trithioparaméthoxy-phénylpropène.

Il a donc paru intéressant à ces auteurs d'étudier l'action par voie parentérale. Dans les mêmes conditions d'expérience, le trithioparaméthoxy-phénylpropène en solution dans un dérivé glycolique, est injecté au chien par voie intramusculaire profonde, à la dose de 1,5 mg./kg., alors que les doses buccales sont doubles. L'action se manifeste très rapidement : un quart d'heure après l'injection, elle est maxima pendant les deux premières heures et décroît ensuite lentement pour rester à un taux élevé pendant sept à huit heures. (Figure 7-8.)

L'augmentation moyenne de la cholérèse est de 225 % pendant les trois heures qui suivent l'injection et de 285 % pendant les sept heures suivantes. L'analyse quantitative permet de constater *une augmentation caractéristique du cholestérol dont l'excrétion dans la bile s'accroît de* 224 %, ce qui a été déjà vu par la voie pérorale, mais ici la différence essentielle réside dans l'augmentation notable des sels et pigments biliaires qui n'avaient que très faiblement varié dans l'administration par voie buccale. Les sels augmentent de 74 % et les pigments de 159 %. Ce corps n'agirait donc pas comme une substance hydrocholérétique, mais comme un cholérétique total.

II. — Mode d'action du trithioparaméthoxy-phénylpropène.

a) *Epreuve de la brome-sulfone-phtaléine :*

Pour déterminer si cet effet est réellement dû à une action stimulante sur la cellule hépatique, Halpern et Gaudin ont pratiqué l'épreuve fonctionnelle à la bromesulphtaléine (5 mg./kg.). Il semble que le rythme d'élimination de ce colorant soit nettement accru par ce corps. Ce cholérétique agit plus rapidement par voie parentérale, mais il ne paraît pas altéré par la digestion, car les résultats semblent de même ordre, mais un peu retardés par l'absorption.

b) *Modifications histologiques :*

Pour déceler au niveau de la cellule hépatique l'action des substances cholérétiques, ces auteurs ont pratiqué des biopsies de foie chez le lapin à jeun, chez le lapin en période digestive, chez le lapin à jeun ayant ingéré 20 cg./kg. de cholate de soude et enfin chez le lapin à jeun ayant ingéré 2 cg./kg. de trithioparaméthoxy-phénylpropène. Sur l'animal témoin à jeun, les cellules ont la même morphologie soit dans la zone peri-portale ou dans la zone centro-

lobulaire, protoplasmes à petites granulations roses pâles peu nombreuses, noyau cellulaire pâle : il n'existe aucun vacuole. En période digestive, le lobule hépatique se divise en deux régions très nettes :

1) une zone centro-lobulaire qui a le même aspect que chez l'animal à jeun ;

2) des zones péri-portale et moyenne présentent les cellules dont les noyaux sont vivement colorés et dont les vacuoles et les granulations sont nombreuses, foncées et volumiñeuses.

L'animal à jeun ayant ingéré 20 mg./kg. de cholate de soude présente deux régions :

1) une centro-lobulaire au repos physiologique ;

2) des régions péri-portale et moyenne avec des cellules dont le chondriome possède des granulations pourpres, mais pas de vacuole.

L'animal ayant ingéré 2 cg./kg. de trithioparaméthoxyphénylpropène, présente un lobule hépatique uniforme où toutes les cellules semblent en activité physiologique intense. Les granulations rouges sont en quantités considérables très supérieures à celles de l'animal en période digestive ou ayant ingéré du cholate de soude. Cette « mise en tension » s'associe à un début d'activité fonctionnelle caractérisée par l'apparition des vacuoles et s'étend aux trois zones du lobule. L'action de ce corps s'exerce donc sur la zone centro-lobulaire, zone de repos fonctionnel permanent.

c) Ces auteurs étudient aussi l'action sur le taux de glutathion qui est augmenté de 38 % du taux de glutathion réduit au bout d'une heure et demie.

La toxicité de ce produit semble négligeable, elle est de l'ordre de 1 g. 5/kg. chez la souris, à 6 g./kg. chez le cobaye, alors que les doses actives physiologiquement ne sont que de 2 à 10 mg./kg.

Le trithioparaméthoxy-phénylpropène agit en stimulant non seulement la fonction exocrine, mais les différents métabolismes de la cellule hépatique.

En effet, non seulement le débit biliaire est augmenté, mais l'élimination des principaux constituants chimiques de la bile s'accroît également. En particulier, après administration de trithioparaméthoxy-phénylpropène, la quantité de cholestérine contenue dans la bile présente une augmentation très importante, ce qui devait conférer à ce corps des propriétés cholestérolytiques.

CHAPITRE IV

EXPERIMENTATION CLINIQUE
ACTION DU TRITHIOPARAMETHOXY-PHENYLPROPENE
DANS LES HYPERCHOLESTEROLEMIES

I. — Protocole.

Pour étudier l'action du trithioparaméthoxy-phénlypropène en clinique humaine, nous avons pris des malades ayant des taux de cholestérol au minimum à 2,45, aussi bien des hypercholestérolémies isolées, que des hypercholestérolémies d'accompagnement. Il était aussi plus facile de juger de l'action de ce corps dans ces différentes affections. La majorité de nos malades étaient hospitalisés, ce qui a permis de les mettre dans les mêmes conditions de nourriture et d'activité, de surveiller leur traitement, leur réaction fébrile et de pratiquer les dosages de contrôle dans des délais uniformes, exactement à cinq jours de la fin des injections.

Les malades non hospitalisés sont tentés de suivre un régime, ont une activité plus difficile à apprécier, sont moins dociles pour suivre la thérapeutique, et sont moins bien explorés par les examens de laboratoire.

a) Doses.

Les doses de trithioparaméthoxy-phénylpropène ont été uniformes pour tous les malades, soit dix ampoules en

intramusculaire pendant *dix à quatorze jours*. Nous avons préféré la voie intramusculaire à la voie pérorale, pour éliminer l'absorption intestinale qui peut être différente d'un individu à un autre, et être une cause d'erreur sur les quantités de médicament réellement actif.

b) Technique de dosage.

Nous avons utilisé la méthode de Harlay (fiche de Fleury) pour le rapport du $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ dans laquelle nous avons introduit une modification.

Au lieu de pratiquer comme la méthode originale l'extraction classique de Grigaut sur 5 cc. de sérum (éther anesthésique et alcool sodé) dans une seule capsule à décanter, nous faisons deux extractions de 2 cc. dans deux capsules différentes par la même méthode de Grigaut, ce qui fait que l'on peut doser le cholestérol total sans les manipulations intermédiaires de la méthode originale où l'on était obligé de dissoudre l'extrait sec dans 5 cc. de sérum pour pouvoir prélever les 2 cc. nécessaires au dosage du cholestérol estérifié. Le cholestérol total laissait alors évaporer son chloroforme et il était nécessaire de le redissoudre pour pratiquer la réaction de Liebermann lorsque les manipulations pour le cholestérol estérifié (qui nécessitaient deux après-midi supplémentaires) étaient terminées. Les deux colorations de Liebermann du cholestérol total et du cholestérol estérifié doivent être comparées à un même témoin ou entre elles pour obtenir directement le rapport. Le cholestérol estérifié est obtenu en réalisant un complexe digitonoside-cholestérol libre insoluble qui est précipité, et le cholestérol estérifié est recueilli par filtration.

Pour obtenir ce complexe, aux 4 cc. du mélange cholestérino-chloroformique, on ajoute 1 cc. d'acide acétique cristallisable ayant dissous 3 cg. de digitonine, 5 cc. d'alcool à

85° complètent le tout qui est placé au bain-marie. On évite l'évaporation pendant cinq minutes en couvrant le tout par une coupelle remplie d'eau, puis on laisse évaporer et on reprend le résidu sec par 30 cc. d'éther de pétrole (type chemin de fer 35°, 65°) bouillant, on filtre et on laisse évaporer ce filtrat qui représente le cholestérol estérifié. On pratique alors les réactions de Liebermann sur les deux dépôts de cholestérol estérifié et total.

Aux 5 cc. de chloroforme ayant dissous le cholestérol, on ajoute 2 cc. d'anhydride acétique et cinq gouttes d'acide sulfurique. Après une demi-heure passée à l'obscurité, le tout prend une coloration verte proportionnelle à la richesse en cholestérol que l'on peut comparer àune gamme étalon, obtenue avec une solution titrée de cholestérol.

c) Choix des malades. Etude clinique.

Nous avons sélectionné tous les malades qui présentaient à leur entrée à l'hôpital une hypercholestérolémie. Parmi ceux-ci, certains étaient atteints d'affections hépatiques ; d'autres, de maladies à pathogénie complexe (naphrose lipoïdique) et un dernier groupe d'affections diverses, mais presque tous les cas concernant des scléreux.

Chacun des malades a reçu, à l'exclusion de toute autre thérapeutique cholestérolytique, une injection intramusculaire de trithioparaméthoxy-phénylpropène (Sulfarlem), tous les deux jours, jusqu'à un total de 10 ampoules.

Des dosages de cholestérol estérifié et total, pratiqués par le même médecin et selon la même technique, ont été faits avant le traitement et après la série d'injections.

II. — Observations cliniques.

Notre étude ayant porté uniquement sur la baisse ou la normalisation du cholestérol sanguin, nous avons exclu de nos observations les examens de laboratoire qui ne se rapportaient pas directement à notre sujet.

Pour la commodité de la lecture, nos observations sont présentées sous forme de tableaux.

Obervation N° 1

Nom	Age	Salle	Lit
Sans... Antoinette	52 ans	Lasnet	14

Diagnostic : Cholécystite lithiasique aiguë.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,31	1,82	0,55	2,51	1,50	0,60

Donc % baisse du cholestérol total = 23 %.

Observation N° 2

Nom	Age	Salle	Lit
Bon... Himana		Babinsky	50

Diagnostic : Coliques hépatiques avec état ictérique.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,92	1,40	0,48	1,66	0,99	0,60

Donc % baisse du cholestérol total = 43 %.

OBSERVATION N° 3

Nom	Age	Salle	Lit
Kou... Saïd	43 ans	Soulié	26

Diagnostic : Ictère franc.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,50	0,97	0,39	1,80	1,65	0,58

Donc % baisse du cholestérol total = 28 %.

OBSERVATION N° 4

Nom	Age	Salle	Lit
Ro... Ar...	45 ans		

Diagnostic : Migraineux.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,21	1,32	0,41	2,50	1,25	0,05

Donc % baisse du cholestérol total = 22 %.

OBSERVATION N° 5

Nom	Age	Salle	Lit
Rub... Sal...	72 ans		

Diagnostic : Céphalée, « tête lourde », malade asthénié fatigué au moindre effort, cependant cet état contraste avec son état général bien conservé.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie . .	2,60	1,71	0,66	2,36	1,55	0,66

Donc % baisse du cholestérol total = 0,92 %.

OBSERVATION N° 6

Nom Age Salle Lit

Re... Gu... ..... 60 ans

Diagnostic : Photophobie et asthénie avec constipation.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie .	2,60	1,35	0,52	1,80	1,04	0,58

Donc % baisse du cholestérol total = 30 %.

OBSERVATION N° 7

Nom Age Salle Lit

Boud... Mimi ..... 44 ans

Diagnostic : Migraineux avec signes de la lignée hépatique ; douleurs abdominales, constipation, vomissements, photophobie.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie .	2,50	1,70	0,68	1,66	1,07	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 33 %.

OBSERVATION N° 8

Nom	Age	Salle	Lit
El... Dja... Régine	19 ans	Babinsky	55

Diagnostic : Diabète.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	5,21	1,80	0,34	2,50	1,55	0,62

Donc % baisse du cholestérol total = 52 %.

OBSERVATION N° 9

Nom	Age	Salle	Lit
Palac... Ber...	59 ans	Babinsky	45

Diagnostic : Diabète.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,45	0,78	0,32	1,40	0,91	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 42 %.

OBSERVATION N° 10

Nom	Age	Salle	Lit
Guérini Rach.	18 ans	Soulié	21

Diagnostic : Diabète.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,55	1,40	0,55	2,24	1,12	0,50

Donc % baisse du cholestérol total = 12 %.

OBSERVATION N° 11

Nom	Age	Salle	Lit
Sia... Kadra		Babinsky	56

Diagnostic : Néphrose lipoïdique.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,08	1,47	0,48	2,80	1,43	0,52

Donc % baisse du cholestérol total = 0,9 %.

OBSERVATION N° 12

Nom	Age	Salle	Lit
Kehi... Ahm...	22 ans	Babinsky	6

Diagnostic : Néphrose lipoïdique.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie .	2,50	0,93	0,37	1,88	1,07	0,59

Donc % baisse du cholestérol total = 24 %.

OBSERVATION N° 13

Nom	Age	Salle	Lit
Fel... Tahar	16 ans	Babinsky	3

Diagnostic : Néphrose lipoïdique.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,21	1,40	0,43	2,50	1,40	0,55

Donc % baisse cholestérol total = 22 %.

Observation N° 14

Nom	Age	Salle	Lit
Halj... Sa...	18 ans	Trousseau	26

Diagnostic : Néphrose lipoïdique.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,04	1,94	0,64	2,82	1,82	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 0,7 %.

Observation N° 15

Nom	Age	Salle	Lit
Kero... B. Salem	35 ans	Trousseau	18

Diagnostic : Amylose rénale.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	4,09	2,45	0,60	3,95	2,45	0,62

Donc % baisse cholestérol total = 0,3 %.

Observation N° 16

Nom	Age	Salle	Lit
Mis... Yreha	45 ans	Andral	47

Diagnostic : Syndrome de Meigg.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,20	2,08	0,65	2,60	1,71	0,66

Donc % baisse du cholestérol total = 18 %.

OBSERVATION N° 17

Nom	Age	Salle	Lit
Quil... Emilie	74 ans	Andral	29

Diagnostic : Hémiplégie gauche chez une hyper-tendue.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,47	1,72	0,70	1,73	1,21	0,69

Donc % baisse du cholestérol total = 25 %.

OBSERVATION N° 18

Nom	Age	Salle	Lit
Per... Thérèse	65 ans	Andral	30

Diagnostic : Hypertension avec vertige de Ménière.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,45	1,02	0,42	1,60	0,68	0,42

Donc % baisse du cholestérol total = 34 %.

OBSERVATION N° 19

Nom	Age	Salle	Lit
Po... Jérôme	50 ans	Soulié	17

Diagnostic : Ramolissement cérébral.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,21	1,92	0,60	2,76	1,80	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 14 %.

OBSERVATION N° 20

Nom	Age	Salle	Lit
Mou... Arab	52 ans	Charles-Foix	13

Diagnostic : Syndrome dépressif avec anxiété chez un polyscléreux.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,81	1,79	0,64	2,10	1,36	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 25 %.

OBSERVATION N° 21

Nom	Age	Salle	Lit
Bur... Georges	52 ans	Charles	13

Diagnostic : Séquelle de poliomyélite localisée aux membres inférieurs.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie . .	2,52	1,56	0,62	2,12	1,39	0,66

Donc % baisse du cholestérol total = 15 %.

OBSERVATION N° 22

Nom	Age	Salle	Lit
Pant... Eugenio		Foix	

Diagnostic ; Néphrite chronique œdémateuse.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie . .	2,84	1,50	0,53	2,75	1,56	0,57

Donc % baisse cholestérol total = 0,3 %.

OBSERVATION N° 23

Nom	Age	Salle	Lit
Ouza... Hassan	65 ans	Babinsky	4

Diagnostic : Arthrose de l'épaule gauche et dermatose érythématosquameuse.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie . .	2,50	1,50	0,60	2,10	1,36	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 16 %.

OBSERVATION N° 24

Nom	Age	Salle	Lit
Salva... Raymonde	47 ans	Lasnet	5

Diagnostic : Polyarthrite chronique évolutive.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,50	0,87	0,56	2,25	0,75	0,33

Donc % baisse du cholestérol total = 1 %.

OBSERVATION N° 25

Nom	Age	Salle	Lit
Snp... Mohamed Ben Moh ..	39 ans	Soulié	29

Diagnostic : Sciatique du membre inférieur gauche.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,50	1,70	0,68	1,66	1,07	0,65

Donc % baisse du cholestérol total = 33 %.

OBSERVATION N° 26

Nom	Age	Salle	Lit
Bour... Lalahoun	60 ans	Dejerine	3

Diagnostic : Névrite spécifique.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,80	1,54	0,55	2,10	1,30	0,62

Donc % baisse du cholestérol total = 25 %.

OBSERVATION N° 27

Nom	Age	Salle	Lit
Ziad... Ahmed	31 ans	Trousseau	8

Diagnostic : Sclérose en plaques.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	3,21	2,08	0,65	2,80	1,79	0,64

Donc % baisse du cholestérol total = 25 %.

OBSERVATION N° 28

Nom	Age	Salle	Lit
Duv... Sultana	41 ans	Diday	1

Diagnostic : Psoriasis.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,81	1,79	0,64	2,10	1,38	0,66

Donc % baisse du cholestérol total = 25 %.

OBSERVATION N° 29

Nom	Age	Salle	Lit
Cepo... Marie	31 ans	Dejerine	12

Diagnostic : Epilepsie.

	AVANT			APRES		
	C. T.	C. E.	Ra. E/T	C. T.	C. E.	Ra. E/T
Cholestérolémie ..	2,60	1,56	0,60	2,30	1,42	0,62

Donc % baisse du cholestérol total = 11 %.

III. — Commentaires.

Sur 29 cas ayant une cholestérolémie moyenne de 1 g. 54/2 g. 81 = 0,54, la série de 10 injections intra-musculaires a ramené la moyenne à 1 g. 36/2 g. 28 = 0,59. La chute du cholestérol est donc de 0,53 et le pourcentage de chute est donc de 0,53/2,81, soit environ 25 %. Si le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ est un test d'insuffisance hépatique, ce rapport étant passé de 0,54 à 0,59, on peut admettre que cette thérapeutique a amélioré l'insuffisance hépatique latente.

Sur 3 cas de diabète, la moyenne au début de la thérapeutique était de 1,32/2,74 = 0,48. Après la cure, le dosage était de 1,19/2,14 soit 0,60 de perdu, ce qui correspond à 22 %. Il est à souligner que ces diabètes recevaient parallèlement de l'insuline, depuis le début de leur maladie.

Doit-on attribuer à l'insuline une partie de ce succès, ou bien admettre que l'insuline avait fini son action cholestérolytique, quand le dérivé soufré est entré en jeu ? Il est aussi possible que les deux médicaments aient agi en synergie.

Dans un deuxième groupe constitué par 6 cas d'amylose, de néphrite et de néphrose lipoïdique, le cholestérol qui était à 1,61/3,12 = 0,51 est tombé de 1,62/2,78 = 0,58 en fin de traitement, soit une baisse du cholestérol total de 11 %.

Dans un troisième groupe réunissant un peu arbitrairement des ictères infectieux, des ictères par obstruction et une cholécystite calculeuse aiguë, le taux moyen est passé de 1,39/2,91 soit 0,47, à 1,18/1,99 = 0,59 soit une diminution du cholestérol total de 33 %.

Cette première expérimentation nous permet d'obtenir des résultats intéressants. Malheureusement, ces malades

sont en trop petit nombre et atteints d'affections très différentes pour que l'on puisse conclure d'une façon formelle : le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ s'est amélioré d'une façon spectaculaire dans toutes nos observations.

Dans un dernier groupe d'affections hétérogènes, dont la cholestérolémie moyenne était à 1,54/2,69 = 0,56, les résultats se fixent à 1,28/2,18 = 0,58, soit une baisse d'environ 18 % après le traitement par le trithioparaméthoxy,phénylpropène.

Au cours du traitement, on a constaté une amélioration symptomatique de l'asthénie et de la céphalée, chaque fois que des troubles fonctionnels pouvaient être attribués au cholestérol. Néanmoins, il est à noter qu'en cours de traitement, on a enregistré quelques clochers thermiques à 38° et 39° dans quatre cas, et la température qui était normale avant le traitement est revenue à 37° à la fin de la cure. Un de ces malades a fait une tuméfaction de la région fessière, sans fluctuation, qui a régressé par application de la glace. Un autre malade s'est plein d'endolorissement local à la fin de la série ; ce sont les seuls incidents anodins que nous avons pu enregistrer. Par ailleurs, l'injection rigoureusement intra-musculaire n'est pas douloureuse, et les deux cas signalés ci-dessus sont la conséquence d'une technique défectueuse où le Sulfarlem a été injecté dans le tissu cellulo-graisseux.

CONCLUSIONS

— Nous avons employé le trithioparaméthoxy-phénylpropène dans 29 cas d'hypercholestérolémies : par la voie intramusculaire.

— La posologie adoptée a été de 10 injections.

Le trithioparaméthoxy-phénylpropène a provoqué chez tous nos malades, sauf un :

— la chute du cholestérol total,
— la normalisation du rapport E/T.

Le taux du cholestérol total a baissé dans les proportions de 13 à 52 %.

L'action du trithioparaméthoxy-phénylpropène semble se manifester plus intensément dans les affections hépatiques : insuffisance hépatique, ictère, hépatite, et même diabète.

La moyenne de baisse oscille autour de 27,55 % et atteint le maximum de 52,02 %.

Il est intéressant de noter les chutes enregistrées dans les amyloses rénales, affections complexes qui relèvent à la fois d'une atteinte rénale et de dysfonctionnements hormonaux.

Le cholestérol total a baissé chez tous nos malades présentant une néphrose lipoïque dans la proportion de 13 à 24 %.

Enfin, dans des affections où le métabolisme des lipides est toujours perturbé, le trithioparaméthoxy-phénylpropène a également eu une action cholestérolytique qui se chiffre entre 18,38 % et 34,70 % du taux initial.

NORMALISATION DE LA CHOLESTEROLEMIE

après 10 injections de 0 gr. 02 de Trithio-paraméthoxy-phénylpropène

RÉSULTATS SUR 28 MALADES

DIAGNOSTIC	CHOLESTEROL TOTAL			RAPPORT E/T (normale 0,60)	
	AVANT	APRES	BAISSE	AVANT	APRES
I. — 10 malades : Affections hépatiques, insuffisance hépatique ... Cholécystite, ictère, hépatite, diabète	Moy. : 2,94 Maxi. : 5,21	Moy. : 2,13	Moy. 27,55 % Maxi. — 52,02	Moy. : 0,47	Moy. : 0,60
II. — 6 malades : Affections à pathogénie hépatique ..... Néphrose lipoïdique	Moy. : 3,18 Maxi. : 4,09	Moy. : 2,75	Moy. 13,23 % Maxi. — 24,80	Moy. : 0,53	Moy. : 0,59
III. — 12 malades divers : (non hépatiques) Polyarthrite, névrite, psoriasis, hypertension, etc. riasis, hypertension, etc...	Moy. : 2,72	Moy. : 2,22	Moy. 18,38 %	Moy. : 0,57	Moy. : 0,59

Il est à noter que le trithioparaméthoxy-phénylpropène agit sur toutes les fonctions de la cholestérolémie, puisque le rapport E/T se rapproche de la normale à la fin de la série d'injections.

Nous cru intéressant de résumer nos résultats dans un tableau récapitulatif, ci-annexé.

Vu :
Le Doyen,
Dr Ch. SAIROUY

Vu :
Le Président de la Thèse,
LEBON

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 10 Juin 1953

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P.-E. GAU

BIBLIOGRAPHIE

ABELOUS et SOULA. — *C.R. Soc. de Biol.*, 1920, LXXXIII, p. 663; 1921, LXX, p. 6 ; 1025, XCIII, p. 14.666 ; 1926, XCIV, p. 268.

— *C.R. Acad. Soc.*, 1920, CLXX, p. 619.

Dell'ACQUA. — *Bull. Soc. Med. Bologna*, 112, 313-319, juil.-août 1940.

ADLERSBERG (D.), SCHAEFFER et DRACHMAN (S.). — New-York, *The Journal of American Association*, 144-11, 11 nov. 1950.

AGID (R.). — *J. Physiol. Fr.*, 1950, 42, n° 3, 526-7.

De AUGUSTIN (P.) et AZNAR REIG (A.). — *Med. Madrid* (11), 16 : 21-31 juill. 1948.

AIMES et CAYLA. — Deuxième Congr. de l'Enf. à la mer et à la mont., Nice, 1937.

ALSCHUL (R.). — *Arch. Path.*, 44 : 282, 6 sept. 1947.

— *American Heart Journal*, p. 401, 9 sept. 1950.

ANDERSON (G.-E.). — *Brocklyn Hosp. J.*, 5 : 224-231, oct. 1947.

ANDRÉ. — *Bull. Soc. Chem. Biol.*, 1925, VII, p. 974.

ARASA. — *Med. Clin. Barcelona*, 8 : 258-264, avril 1947.

ASTRUP (P.). — *Acta Med. Scandinave*, 130 : 346-357, 1948.

AZEGARD et DEPARIS. — *Bull. Génér. de Thérapeutique*, T. 185, 1934.

BAGLIONI (T.). — *Bull. Ital. Biol. Sper.*, 21 : 284-285, 1946.

BAKKER (A.). — *Brit. J. Opht.*, 31 : 686-689, nov. 1947.

BALATRE (P.-H.). — *Concours Médical*, 5 avril 1952, p. 1.249.

BALATRE et MERLEN. — *Gazette Médicale de France*, 1er avril 1952, p. 393.

BARAC (G.) et DELTOMBE (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 29 : 563-567, avril-juin 1947.

LA BARRE (J.). — *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 10 : 291-299, 1945.

BARTELS (E.-C.). — *Laheye Clin. Bull.*, 5 : 137-142, juill. 1947.

— *Journal of Endocrinology*, 10, 9 sept. 1950.

Bénard (H.), Gadjos (A), Polonowski (M.) et Tissier. — *Presse Médicale,* 54 : 697-698, 26 oct. 1946.
Berglas (B.). — *J. Mt Sinaï Hosp.,* 14-743-746, sept.-oct. 1947.
Berrie (L.-H.). — *Maine J.A.M.A.,* 38 : 15 juill. 1947.
Binet (M.-E.). — *Presse Médicale,* 21 avril 1937.
— *Rev. de Méd.,* 1937.
Blanc (L.). — *Thèse,* Marseille, 1930-31.
Blechmann (M.-G.). — *Soc. Méd. Chir. Hôp. Libres,* 17 avril 1950.
Boas (E.-P.), Parets et Adlesberg. — *Am. Heart J.,* 35 : 611, 22 avril 1948.
Boucomont. — *Revue de Médecine,* 1937.
— *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Cœur,* 11, 029.
Boulin (R.), Whry (P.), Nepveux (F.) et Nogrette. — *Bull. et Méd. Hôp. de Paris,* 64 : 816-18, 1948.
Bouvran (Y.), Tricot (R.) et Meudic (P.). — *Presse Médicale,* 3 nov. 1951, 1, 437.
Le Breton (E.) et Pantaléon (J.). — *Exposé annuel de biochimie médicale,* série 1946.
Broch (J.). — *G.B.,* 1951, n° 1, 72 : 7.
Bruin (T.-R.) et De Bœr (G.-A.). — *Nederl Tjdschr. v. Gneesk.,* 84 : 2.537-2.541, juill. 1940.
Bruger (M.) et Lowenstein (B.-E.). — *Arch. Path.,* 46 : 536-541.
Bugnard. — *C.R. Soc. Biol.,* 1924, p. 1.910 et 1.929, CII, p. 1.636.
— *Thèse,* Toulouse, 1929.
— *Bull. Soc. Chimie Biol.,* 1930, p. 17.
Burns (F.-J.). — *Rhode Island M. J.,* 31 : 727-728, oct. 1947.
Biorck (G.) et Karni (H.). — *Nord. Med.,* 38 : 1, 175, 1, 179, 1948.
Butenandt et Danenbaum. — *Z. F. Phys. Chem.,* 1937, CCXLVIII, p. 151.
Buzas, Champougny et Le Breton. — *Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1935, 27, p. 637-643.
Byers, Friedman (M.) et Michaelis (F.) — *A. J. Path.,* août 1951, p. 680.
Cachera. — Maladies du foie, p. 34. Flammarion, Paris.
Cachera, Lamotte et Barillon. — Maladies du foie. Flammarion, Paris.
Capra. — *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.,* 21, 238-239, 1946.
Comsa (J.). — *Compt. rendu Soc. de Biol.,* 140 : 614-616, 1946.
Carreyett (R.-A.). — *Rev. Oto. Neuro. Oftal.,* 22 : 12-15 janv.-fév. 1947.

CARUSELLI (M.) et BRANCATO (U.). — *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper,* 22 : 1.274-1.277, déc. 1946.
CASTAIGNE. — *J. Méd. Fr.,* fév. 1935.
CHABROL (E.) et BLANCHEPELON (P.). — *Semaine Hôpitaux Paris,* sept. 1945.
CHABROL, CHARONNAT et BLANCHARD. — *Pres. Méd.,* mars 1941 (341).
CHABROL, BLANCHARD. — *Semaine Hôp. Paris,* n° 36, 28 sept. 1945, p. 1.019-1.023.
CHABROL, CACHIN. — *Bull. Soc. Thér.,* 15e Sie, XXXIX, 1934, p. 203.
CHABROL, COTTET et CACHIN. — *Technique C.R. Soc. Biol.,* 1937, CXXV, p. 726 et 728.
CHABROL et SALLET. — *Paris Méd.,* 18 avril 1936.
— *J. Méd. Fr.,* août 1937.
CHANNON. — *Biol. J.,* 1926, XX, p. 400.
CHANNON et TRISTRAM. — *Biol. J.,* 1936, XXXI, p. 738.
CHANUTIN (A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.,* 64 : 174-179, févr. 1947.
CHARPENTIER (G.). — *Thèse,* Paris, 51, 689 (26-6-51).
CHARPY. — *Le Sang,* 1936, T. 4, p. 1.027.
CHAUFFARD, LAROCHE et GRICAUT. — Rapport au XIXe Congrès Français de Médecine, Bruxelles, 1920.
CHOAY. — *Thèse,* Paris, 1951.
CONIGLIO (J.-G.), ANDERSON (E.) et ROBINSON (C.-S.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. U.S.A.,* 1950, 75, n° 3.666, 9 ; *Venderbilt U. Sch. Med.*
COOK (R.-P.), POLGAR (N.) et THOMSON. — *U. Oxford Biochemical Journal G. B.*
— N° 5, 6.005, p. 1.574, vol. XII.
— N° 7, 2e partie.
— *U. Oxford Biochemical J. G.B.,* 1950.
CUILLE (U.). — *Biol. Soc. Med. Clin. Pavia,* 54 : 651-658, 1940.
CURRAN (G.-L.) et RITTENBERG (D.). — *J. Biol. Chim. Columbia* U.S.A., 1951, 190, n° 11, 17, 20.
CURRANT (T.-M.). — *Edinburg M. J.,* 55, 252-253, avril 1948.
CURRAN (G.-L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* nov. 1950, p. 496.
DAVENPORT (M.-T.). — 247.8 *Delaware state Med. J.,* 22, 9 sept. 1950.
DEBICOUR. — *Soc. Hydr.,* séance solenn. 1er mars 1937.
DEBICOUR et NAGEOTTE. — *Soc. Hydr.,* 20 janv. 1936.
DECAUX. — *J. Méd. et Chir. Prat.,* 25 juin 1932.
— *Ann. Méd. Vittel,* 1932, n° 3.

Delas et Amoureux. — *Congr. Int. Hydr.* Toulouse, 1933.
Delsol J.-L. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 29, 808-811, juill.-sept. 1947.
Desborde. — *Entretien de Bichat* 1951.
Diaz. — *Revue Méd. Gallega,* avril-juin 1929, p. 105-136-169.
Dock (W.). — *J.A.M.A.* 134 : 1.197, 2 août 1947 (Comment on Falk's article) reply by Falk 135 : 52, sept. 6, 1947.
Dor (L.). — *Annales d'oculistiques,* p. 708, 1947.
Dorlencourt et Seisof. — *Presse Méd.* 1929, n° 27.
Doustel (L.) et Blazy. — *Toulouse Médical,* janv. 1951, p. 32-38.
Drevon (B.). — Compte rendu Soc. de Biol. 140 : 870-872, 1946.
Duhot. — *Ann. Soc. Hydr.* 1933-4, p. 484.
Eck et Desbordes. — C.R. Soc. Biol. 1934, CXVII, p. 615.
— *C.R. Soc. Biol.,* 1935, p. 498.
Edwards (D.-C.) et Cook (R.-P.). — *Broch. Derm. et Syph.* 56 : 801-806, 1947.
Everett (J.-W.). — *Endocrinologie,* nov. 1947, vol. 41, n° 58, 364-377.
Evonder (L.-C.). — *Am. Rev. Tuber.,* 54 : 504-508, déc. 1946.
Fabre (G.). — *Thèse* Paris 1936.
Fauvert (D.). — *Thèse* Paris 1942.
Fauvert (R.). — *Entretien Bichat* 1946, p. 165.
— Maladies du Foie, p. 172.
Farson (C.-B.), Carr (G.-J.) et Krantz (J.-C.). — *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 89 : 222-226, march 1947.
Feyel (T.) et Cabanes. — C.R. Soc. de Biol. 141 : 331-333.
Fiessenger. — *J. Méd. Fr.,* août 1937.
Finck et Remy. — *Soc. Méd. Vittel,* sept. 1933.
Fisstberg, Friedfield (L.), Hoffman (I.) et Stoller (E.-M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,* oct. 1950, p. 301-303.
Fliegelman (M.-T.), Wilkinson (C.-F.) et Hand (J.-R. et E.-A.). — *Arch. Derm. et Syph.* 58 : 409-429, oct. 1949.
Fontaine (Mme B.), Fauvert (R.-D.). — *Bull. Ass. Etude physiopathologique du foie,* 1946, n° 1, T. 1.
Forbes (J.-C.), Dillard (G.-H.-L.), Poeter (W.-B.) et Petterson (O.). — *Proc. Soc. Expér. et Méd.* 68 : 240-243, juin 1948.
Fawkles (R.-S.) et Forbes (J.-C) — *A.M.A. Arch. of dermatology and syphiligraphy* 1950, 62, n° 5, p. 689.
Frazier (C.-N.) et Collaborateurs. — *Ven. Dis.,* p. 33-35, 1948.
— *Am. J. Syph. Gonol.* et *Ven. Dis.* 32 : 480-482, sept. 1948.

Fieccenger, de Gennes. — *Traité de Médecine* 49-54.
Froelich (A.-L.) et Stuirenberg (H.). — *Revue Belge Path. Méd. Exp.*, 1950, 20, n° 2, 73-150.
Froment (R.) et Wegelen (J.-E.). — *Arch. mal. du cœur* 1947, p. 321.
Fry (E.). — *Endoc.* 21 : 283, 1937.
Gajatto (S.) et Sassari (U.). — *Minerva Medica Torino*, 18 août 1950, 280-2.
Gaudin (O.) et Pottier (R.). — C.R. Acad. Sciences 1947, 224, 577, 578.
Gaudin (O.). — *The Journal of the Royal Egyptian Medical Association* 1948, 31, 854-868.
— *The Medical Press of Egypt* 1948, 11, 12, 625-628.
— *Annales de la Société Royale des Sc. Médic. et Naturelles Bruxelles*, 1949, 2, 55.
Geissen (W.) et Schuller (B.). — *Med. U. Kem. Bonn Dtsch. Arch. Kein. Med.* 1948, 193, n° 3, 300-17.
Gennes (de). — *Proc. Med.* 1932, p. 1680.
Gertler (M.) et Garn (S.-M.). — *Circ. U.S.A.* 1950, 2, n° 3, 380-391.
— *S. Prague H.B. Gen. H. Massachus.*
Gofman (J.-W.), Linggren (A.), Elliott (H.), Mantz (W.), Hewitt (J.), Stusower (B.) et Herring (V.). — *Sciences* III, 166, 1949.
— *J. Biol. Chemical* 179, 973, 1949.
Gertler (M.), Garn (S.-M.) et Bland (E.-E.). — *Circ.* 20 *act.* 1950, p. 517-22.
Gertler (M.), Carn (S.-M.) et White (P.-D.). — *Circ.* 2 nov. 1950, p. 696-704.
Gordon (I.). — *Arch. Path.* 44 : 247-260, sept. 1947.
Gosset (A.) et Binet (L.). — C.R. Acad. Sciences 1937, 204. 206.
Gray (J.-L.), Botkin (A.-L.), Moulden (E.-L.) et Jensen (H.). — *Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.*, oct. 1950, vol. 75, p. 189-191.
Grigaut. — *Thèse* Paris 1913.
Grivaux (M.). — *Revue Praticien* 2.305, 1952.
— *Semaine Hôpitaux*, 22 avril 1952, p. 1273.
Halpern (B.-N.) et Gaudin (O.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, n° 25-26, 1949, p. 523.
— C.R. Soc. Biol., 12 juin 1948, p. 779.
— *Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, Vol. LXXXIII, Fasc. I, juin 1950.
Harlay (V.). — Fiches Fleury, 1949.

HARRER (G.) et LOIBL (K.). — *Wien. Medical* 31 : 158-160, févr. 1948.
HAYES (E.-R.). — *Minesota Med.* 31 : 158-160, févr. 1948.
HAZARD (R.), NICAUD (R.), LAFITTE (A.) et MAYOLY (G.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.* 132 : 434-435, juin 22-29 1948.
HEMBECKER (P.), PFEFFE (M.) et BERGER. — *Am. J. Med.* 9, 3, 1950.
HERMAN (G.-R.). — *Tr. Am. Phys.* 60 : 160-171, 1947.
— *Exp. Med. Surg.* 5 : 149-159, mai-août 1947.
HEITZ (J.). — Société Hydr., 6 janvier 1930.
HESS (W.-C.). — *J. Lab. et Clin. Méd.* 32 : 1163-68, sept. 1947.
HIEGER (I.). — *Nature London* 160 : 270-71, août 23, 1947.
HIRSCH (S.). — *Bruxelles Arch. Mal. du cœur*, avril 1951, p. 303.
HOFFMEYER (J.). — *Acta Physiol. Scand.* 10 : 31, 45.
HORLICK (L.), FEDDMAN et KATZ (J.) et L.-N.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 68 : 243-245, juin 1948.
HORLICK (L.) et KATZ. — *J. Lab. Clin. Méd.* 33 : 733-742, juin 1948.
HORLICK (L.) et FLIEGLEMAN (M.-T.). — *Am. Int. Med.* 29 : 671-686, oct. 1948.
HORST (W.). — *Klin. Hambourg-Barmbek. Klin. Wschr. Dtch.* 1950, 28, n° 1112, 184-188.
HUTTONS (J.-H.) et FATHLSTROM (S.). — *Illinois M.J.*, 94 : 176-179, sept. 1948.
HUEPER (W.-C.) et MORETON (J.-R.). — *Sciences*, vol. 106, p. 90, 1947.
HYMAN (M.). — *Am. J. Digest. Dis.* 14 : 235-238, juill. 1947.
IMBRIANO (A.-E.). — *Dia. Med.* 20 : 2301, sept. 27, 1948.
JAYLE. — *In exposes annuels de Bioch. Med. de Polonovski*, 3e série, 1944.
JONES et SHERBERG. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1937, XXXV, p. 525.
JUSTIN-BESABSON. — *Soc. Thér.*, 18 oct. 1934.
— *Synthèse*, 1935.
— *Ann. Soc. Hydr.*, 1935-36, LXXVII, p. 258.
KANNER. — *Arch. Inst. Prophyl.* 1932, IV, p. 251.
KAULLA (von). — *Ztschr. f. d. Ges. Exper. Med.* 114 : 494-510, 1945.
KEESER (E.). — *Arch. f. Exper. Path. Pharm.* 204 : 36-40, 1947.
KELLNER (A.), CARRELL (J.-W.) et LADD (A.-T.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 67 : 25-27, janv. 1948.
KETELAER (C.-J.). — *Acta Clin. Belg.* 2 : 420-434, sept.-nov. 1947.

KEYS, MICKELSEN (O.), MILLIER (E.-O.), HAYES (E.-R.) et TODD (R.-L.). — *Journal of clinical investigation* 29-10, oct. 1950, p. 134-753.
KING (J.-C.) et TAUBENHANS (M.). — *Am. J. Med. Assoc.* 1951, 146, n° 14, p. 1298-1301.
KIRBY (A.-H.-M.). — *Brit. J. Cancer.* 2, 70-74, march 1948.
KISSEL. — *Thèse* Nancy 1934.
KOLMAN. — *Thèse* Paris 1936.
KOTTLER (V.), ABERG (K.) et SUEID (E.-S.). — *Klin. Wschr. Dtch.* 1948, 26, n° 37-38.
KOURILSKY (R.), HALPERN (B.) et MARTIN (J.). — *Presse Méd.* 1948, p. 457-458.
KOURILSKY, HALPERN et GAUDIN. — *Bruxelles Médical,* 15 mai 1949.
KOURILSKY et GAUDIN. — *Bull. Acad. Médecine* 1947, 15-16, 267.
KRIJANOWSKY. — *Soc. Biol. Marseille,* 12 nov. 1935.
KRITCHEVSKY (D.) et GRAY (I.). — *U. California Berkeley Experientia Suisse,* 1951, 7, n° 5, 183.
LALIEBERTHE (H.). — *Laval. Méd.* 13 : 294-302, mars 1948.
LAROCHE. — *Entretien Bichat,* p. 63, 1947.
LAROCHE et GRIGAUT. — *Rev. de Méd.,* avril 1937.
— *Cong. Int. Lith. Bil. Vichy,* 1932, p. 268.
— *Bull. Soc. Thér.* 1934, XXXIX, p. 225.
— *Soc. Hydr.,* séance solenn. 1er mars 1937.
LAROCHE, GRIGAUT, DERACHE et OURY. — *Bull. Assoc. de Physiopathologie du foie et nutrition :* 1950, n° 15, p. 106-109.
LAROCHE, de CHAISEMARTIN et GRIGAUT. — *Bull. Ac. Méd.,* 16 oct. 1934.
LEA (A.-E.). — *Endocrinology* 42 : 477-479, juin 1948.
LEMAIRE. — Thèse Paris 1928.
LÉONARD (N.). — *Médecin libre* n° 3, 1949, p. 1 à 4.
LEBON et Collaborateurs. — Eléments de thérapeutique clinique. L. Ferraris, Alger.
— Thérapeutique clinique. L. Rives, Alger.
LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.) et MAZOUE (H.). — *Bull. Soc. Clin. Biol.* 30 : 296-306, mai-juin 1948.
LEENSON (R.-E.). — *Pediatriya* n° 6, p. 54, 1947.
LESNE, CLÉMENT, GUILLAIN. — *Arch. Méd. Enf.* 1933, XXXIV, p. 546.
LESZINSKY (H.) et WOLFSOHM (M.). — *Harefuah.* 33 : 89, sept. 14, 1947.
LEURET et DUTREUNIT. — Paris 1934.
LEURET et PERY. — *Journal Médecine Bordeaux,* 1930.
LEVIN (L.) et JAILER (J.). — *Endocrinology* 480, p. 354.

Lian (C.), Weinssenbach (B.-J.) et Parturier (J.). — *Presse Méd.* 29 nov. 1924, p. 943-947.
Ligas. — *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1937, XII, p. 300.
Links (J.). — *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk* 92, 2424-2427, août 7, 1948.
Lippi (M.) et Argiolas (L.). — *Minerva Med. Torino* 41-42, 25 août 1950, 301-6.
Loeper R.). — *Rev. Méd.* 1937.
Loeper et Debray. — *Congr. Vittel* 1927.
Loeper et Degos. — *Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1930.
Loeper et Lemaire. — *C.R. Soc. Biol.* 1927.
Long (C.-N.-H.). — *Recent Progr. Hormone research.* 1 : 99-122, 1947.
Lorenzini (P.). — *Gaz. Asp.* 69 : 105-111, avril 1948.
Ludewig (S.) et Chanutin (A.). — *Endocr.* 42 : 352-355, mai 1948.
— *Endocr.* 41 : 135-143, août 1947.
Machebeuf. — Herman, édit., Paris, 1 vol., 1936.
Mackay (E.-M.) et Bonnes (R.-H.). — *Am. J. Phys.* 118 : 525, 1934.
Malckinski et Lanzosk. — *C.R. Soc. Biol.* 1930, CIII, p. 190.
Maranzana (F.) et Pastor (L. et N.). — *Arch. Peruanos. Path. Y. Clin.* 2 : 235-45, mars 1948.
Markowitz (J.). — Baillière, Tindall et Cox, Londres, 1937.
Marquardt (P.). — *Experentia* 3 : 203-204, 1947.
Marrugat (O.-L.). — *Dia. Med.* 19 : 481-489, avril 14, 1947.
Martin (L.) et Petit (A.). — *C.R. Soc. Biol.* 1912, 1, 720.
— *Ann. de l'Institut Pasteur* 1913, 27, 552.
Marx (W. et L.) et Denel (H.-J.). — Los Angeles, jul. 1951, *Amer. Heart J.*, n° 61, 802, vol. 42.
Medzveckij (S.-V.) et Dubavoj (A.-C.). — *Arch. Path.* 1950, 12, n° 5, 34.8.
Mellinkoff (S.-M.), Machella (T.-E.) et Reinttold (J.-C.). — *U. Pensylvania.*
Messenger (W.-J.), Parosawska (Y.) et Steele (J.-L.). — *Arch. Med. U.S.A.* 1950, 86, n° 2, 189-95.
Messini et Spadea. — *Bull. Acad. Méd. Pist.* 1938.
Meyer (W.-W.). — *Virchows Arch. F. Path. Anat.* 314 : 616-638, 1947.
Mac Michael (J.) et Bridgden (G.-L.). — *New-York Corn. Med. Cent.*, 61-78, vol. 1, 1950.
Mac Millan (G.-G.) et Duff (G.-L.). — *Arch. Path.* 46 : 179-182, août 1948.
Miller (D.-C.) et Everett (J.-W.). — *Endocrinology*, p. 421, mai 1948.

MINOVICI. — *Soc. Chim. Biol.* 1935, T. XVII, p. 369-375.
MONNIER, LAZERGNE, BENEZECH. — *Presse Méd.*, mai 1943, 1.266
MONNIER et GIROUX. — *Vie Hospitalière*, février 1952.
DE MORAIS, SARMANTO et BRUNO DA COSTA. — *Compt. Ren. Soc. Biol.*, 934, p. 449.
MORRISSON (L.-M.), HALL (L.) et CHANEY (A.-L.). — *Am. J. M. Sc.*, 216 : 32-38, juil. 1948.
MOSTO (D.). — *Arch. Soc. Argent. de Anat. Norm. Y. Pot.*, 9 : 135-142, 1947.
NIVIÈRE. — *Soc. Hydr.*, 5 février 1923.
NOËL (R.) et ROSIER (M.). — *La Presse Médicale*, 1924, 732.
OFFANT. — *Thèse*, Marseille, 1936.
DE OLIVEIRA (X.). — *Ann. Cong. Intern. Am. Med.*, 1946, 1 : 237-243 1,947.
OLIVA PRIEGO (E.). — *Ann. casa de salud. Valdecilla*, 8 : 351-355, 1945.
OPPENHEIM (E.) et BRUGER (M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. U.S.A.*, 1950, 75, n° 3 : 636-8.
OTTOLENGHI et LODOGIANI (F.). — *Bull. Soc. Exper. Biol. Sper.*, 23 : 666, 7 juin 1947.
— *Gior. Ital. Derm. E. Sif.*, 88 : 1-8 janv.-fév. 1947.
— *Abstr. Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 23 : 138-138, janv.-fév. 1947.
PACKOLEN (T.). — *Acta. Path. et Microbiol. Scandin.*, 25 : 259-263, 1948.
— *Bact.*, 56 : 143-156, août 1948.
PAGET et PIERRART. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1939, XXI, p. 528-537.
PAILLARD. — *Journ. Méd. Franç., janv.* 1934.
PANSINI (R.) et LIPPI (M.). — *Minerva Medica Torino*, 4, 141, 280-2, 18 ag. 1950.
PANTALÉON (P.-L.). — *Doctorat ès-Sciences*, Paris, 1944.
PARKINSON (T.-H.). — *Brit. Med. J.*, 11 juin 1949, n° 4.614, p. 1.029-1.030.
PASQUETTA (V.). — *Journal d'Electroradiologie*, 1950, p. 733, Nice.
PASTEUR, VALLÉRY-RADOT. — Masson, 1918.
PELLET C. — *Rev. du Rhum.*, 14 : 192-194, juin 1947.
PERLMAN (P.-L.), LÉONARD (S.-L.) et PRESTON (L.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 6 : 24-25 oct. 1947.
PETAVY (J.). — *Thèse*, Paris, 1936.
PICHETTE (H.). — *Union Med. du Canada*, 75 : 647-653, june 1946.

Biéry, Enselme et Mlle Nury. — *Ann. Inst. Hydr.*, XI, juil.-déc. 1937.
Piéry et Milhaud. — *Cong. Lith. Bil. Vichy*, 1932.
— *Cong. Int. Hydr. Belgrade*, 1936.
Piéry, Bachman et Gerbay. — *Ann. Soc. Hydr.*, 1938-39, p. 210.
Piéry, Milhaud et Semon. — *Vosges Thér. et Clin.*, mars 1934.
Piéry, Milhaud, Semon et Jouve. — *Cong. Colibacil. Chatel-Guyon*, 1934.
Polonowski. — Eléments de Biochimie Médicale, Masson, Paris, 1941.
Polonowski et L'Espagnol. — Chimie organique et Biologie, Masson, Paris, 1941.
Popjak et Beeckmans (M.). — *Biochemical Journal*, aug. 1950, vol. 47, n° 2, p. 233-237, 233-8.
— *Biochemical Journal*, may 1950, vol. 46, n° 5, p. 547.
Pouy (R.). — *Thèse*, Toulouse, 1936.
Piotrowski (P.). — *Thèse*, Alger, 1949.
Puech. — *Ann. Soc. Hydr.*, LXXXIX, 1937-38, p. 94.
Raynaud (R.), d'Eshougues (J.-R.) et Pasquet (P.). — *Algérie Médicale*, fév. 1952, p. 73.
Rathery, Wolff et Mlle Rangler. — *Acad. Méd.*, 10 juil. 1934.
R, W 288 et R3«4(1fi. — Acad. Méd., 10 juil. 1934. (9V8?
3thery, Wolf et Rangier. — *Ann. Inst. Hydr.*, XI, juil.-déc. 1937, p. 55.
Remond, Colombies et Bernardbeig. — *C.R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, p. 1.503.
Roche. — *Thèse*, Paris, 1937.
Roche et Besser. — *Presse Médicale*, mai 1946.
Rodriguez et Puchol (J.). — *Acta. Derm. Syph.*, 39 : 315-319, déc. 1949.
Roffo. — VII[e] Congr. Int. Thalasso, San Sebastien, 1935.
Roger (H.). — *Traité de Physiologie*, III, p. 108-119.
— (Origine du Cholestérol P.-M., 23, N 1938.
Rogers (W.-F.). — *Arch. Path.*, 46 : gte-gcc, nov. 1948.
— *Arch. Ath.*, 44 : 126-137, aug. 1947.
Romeuf. — *Prat. Méd. F.*, 11 juin 1934.
Rosa (E.). — *Médecine et Laboratoire*, oct. 1950.
Rosenthal (F.) et White. — *J.A.M.A.*, 1935, 84, 112.
Roy (A.-B.). — *Scheizeirsche Medicinsiche Wichensghrift*, 80-38, 23 sept. 1950, 1.030-2.
Rouzaud. — 1 vol., Toulouse, 1919.
Rouzaud et Serege. — *C.R. Soc. Biol.*, 20 juin 1922, p. 808.

ROUZAUD, MATHIEU DE FOSSEY et BISCONS. — *Presse Therm. et Clim.*, 1922, p. 573.
RUIZ ESTRADA (C.). — *Rev. Méd. Peruana*, 21 : 365-373, juin 1948.
SAODWSKY (A.), BRZEZENSKY (A.), BRONBERG (Y.-M.) et ROSENTHAL. — *Exper. Med. et Surg.*, 5 : 259-263, mai-août 1947.
SANCHIS BAYARRI (V.) et GARCIA MARTINEZ (A.). — *Med. Espagn.*, 19 : 325-6, avril 1948.
SANTENOISE, MERKLEN, FRANCK, GRANJEAN et VIDACOVITCH. — *Est Therm. et Clim.*, 1937.
— *Am. Soc. Hydr.*, 1937-38, CXXIX, p. 18.
SANTORI (G.) et CECCARINI (F.). — *Gior. Ital. Drema e. sif.*, 88 : 205-218, mai-juin 1947.
SAVOURET (J.). — *Vie Médicale*, p. 55, mars 1951.
SCHETTLER (G.), SCHMIDT et THOME (J.). — *Klin. Wchnschr.*, 26 : 463-466, août, 1, 1948.
SCHETTLER (G.). — *Arztl. Forsch.*, 1 : 232-238, août 1945, 25.
— *Klin. Wchnschr.*, 26 : 28-282, mai, 1, 1948.
SCHICK (B.) et SPERRY (W.-M.). — *Am. Jour. Dis. Chid.*, fév. 1949, 77, n° 3, 164.
SCHNEIDER (J.). — Cong. Vittel, 1938.
— *Ann. Méd. Vittel*, n° 6, 1938.
SCHNEIDER et GRIGAUT. — Cong. Vittel, juil. 1935.
SCHNEIDER (J.) et SCHNERIERSON. — *Ann. Int. Méd.*, avril 1949, 30, n° 4, 842-51.
SEDAN (J.) et VALLÈS (A.). — *Soc. Fr. Ophtal.*, 1946, p. 127.
SEGALOFF (A.). — *Endocr.*, nov. 1950, 320-5.
SENDRAIL, MOLINÉRY et AVERSENQ. — *Presse Therm. et Clim.*, 15 nov. 1934.
SERANE. — *Ann. Inst. Hydr.*, XII, janv.-juin 1938.
— *Soc. Hydr.* Séance solen. 1er mars 1937.
SPADEA. — *Bull. d'Acad. Méd. Pist.*, 1938.
SILIPANDRI (N.) et MAGNAGHI (H.). — *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 23, 854-6, juil. 1947.
SILVER (A.-F.). — *Am. J. Physiol.*, 154 : 16-18, july 1948.
SIMONET (H.), THIÉBLOT (L.) et SIGAL (L.-U.). — *Annales Endocrino.*, 1951, p. 199.
SIMONET (H.), MICHEL (F.) et SIGAL (U.). — *C.R. Séances de la Soc. de Biol. et ses filiales*, T. CXLII, mai 1948, n° 910, p. 581.
SINCLAIR (R.-G.) et CHIPMAN (L.). — *J Biol. Chem.*, 167 : 773-779, march. 1947.
SOBEL (N.) et POLLACK (J.-H.). — *Arch. Derm. et Syph.*, 58 : 206-241, aug. 1948.

Sols (A.). — *Rev. Espag. Physiol.*, 3 : 225-241, oct. 1947.
Sperry (W.-M.). — *J. Biol. Chim.*, CXI, 467-478, oct. 1935.
Srere (P.-A.), Chaikoff (I.-L.) et Dauben (W.-G.). — *J. Biol. Chem.*, 176 : 829-833, nov. 1948.
Seprstein, Chaikoff et Schernich. — *Sciences*, 29 juin, 747-749.
Stailer (J.) et Katz (L.-N.). — Circ. 2 nov. 1950, p. 705-713.
Stainler, Bollène, Harris et Katz. — Circ. 2 nov. 1950, p. 714-721.
Stanles (J.), Pich (R.) et Katz (L.-N.). — Circ. New-York, août 1951, p. 262-269.
Stassi (M.). — *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 22 : 19-21, janv.-fév. 1946.
Stecher (R.-M.) et Hersch (A.-H.). — *City H. Cleveland Ohio. Western Reserve U.*
Steiner (A.). — *New-York State J. Med.*, 48 : 1.814-1.818, aug. 1948.
Strube (E.). — *Ann. Med. Conception*, n° 1-4, 4 : 97-110, janv.-déc. 1947.
Tepperman (J. et H.-M.). — *Endocr.*, 41 : 187-195, août 1947.
Terroine. — Sterides, 637-7, 1938, Hermann, Paris.
Thannauser (S.-J.), Wilker (A.) et Scott (T.). — *Proc. Cent. Soc. Clin. Research*, 20 : 64, 1947.
Thomson (R.-O.). — *U.C. Dundes Bioch. J.G.B.*, 1951, 48, n° 1, X Tab.
Tixier et Eck. — *Bull. Soc. Ther.*, 1934, p. 240.
Tixier, De Size et Eck. — *Rev. Méd.*, 1937.
Tinozzi (C.-G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 22 : 1.035-1.036, août-nov., 1946.
Travia (L.), Cordone (M.) et Di Raimondon (F.). — *Arch. Sc. Med.*, 84 : 289-297, déc. 1947.
Truhaut (R.). — *Compt. Rend. Acad. Méd.*, 1949 (25-26), p. 523.
Uzan (M.) et Drizi (A.). — *Tunisie Médicale*, janv. 1952, p. 35.
Uzan (M.). — Baillière, Paris, 1934.
— *Tunisie Méd.*, avril 1948, p. 225.
Uzan et Monnet. — *Gaz. Méd. France Thermal.*, 15 *avril* 1938.
Del Valle (D.), Brachetto-Brian (Jr D.), Tachella Costa (A.) et Reyes (A.). — *Buenos-Aires*, 6 : 373-388, juin 1946.
Velasco (C.) et Suarez (C.). — *Mém. Acad. de Chir.*, 72 : 462-464, août-nov. 30, 1946.
Velluz. — *C.R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, p. 255.

VERNE. — *C.R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, p. 188.
VIDAL, MONNIER et GODECHOT. — *Presse Méd.*, 1943, p. 90.
VILLARET, JUSTIN-BESANSON et BARNIER. — *Ann. Soc. Hydr.*, 1936-37, p. 367.
VILLARET, JUSTIN-BESANSON et DRILHON. — *C.R. Soc. Biol.*, 1935, CXIX, p. 1.317.
VILLARET, JUSTIN-BESANSON, CHABROL et CHARONNAT. — *Cong. Int. Hydr. Belgrade*, 1936.
VIOLLE. — *Ann. Soc. Hydr.*, 1936-37, LXXVIII, p. 380.
WALKER (W.-J.), WIER (J.-A.) et GORGOS (H.). — Circ. U.S.A., 1951, n° 3, n° 6, 864-6.
WELIN (G.). — *Nord. Méd.*, 37 : 324-326, feb. 13, 1948.
WELIN (G.). — *Act. Méd.*, Séance 1949, 134, n° 1, 53-60.
WHITE (L.-B.). — *Am. J. M. Technol.*, 13 : 275-277, nov. 1947.
WITHELAW (M.-J.). — *J. Clin. Investigation*, 27 : 260-263, mars 1948.
WIDAL, WEILL et LAUDAT. — *Sem. Méd.*, 1912, XXXII, p. 529.
WILDER (J.). — *Am. J. Psychothérapie*, 1 : 495-499, oct. 1947.
WILKINSON (C.-F.) et HAND (E.-A.). — *Bull. of the New-York Acad. of Med.*, 26, 10 oct. 1950, p. 676-85.
WINDAUS. — *Z. Phys. Chem.*, 1925, CL, p. 205.
WINERRENNER (L.-E.) et MARX (W.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1949, 71, n° 2, p. 326-328 ; *C.N.R.J.*, 1950, p. 661.
ZONDEK (H.), LEZINSKI (H.) et WOLFSOHM (G.). — *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 78 : 746-747, juil. 1948.
ZUCKERMAN (J.-L.) et NATELSON (S.). — *J. Lab. et Clin. Méd.*, 33 : 1.322-1.325, oct. 1948.

TABLE DES MATIERES

Introduction 9

Chapitre premier. — I. Rappel de quelques notions physio-chimiques concernant le cholestérol 11

II. — Métabolisme du cholestérol 18

III. — Facteurs influençant la cholestérolémie 25

Chapitre II. — Cholestérol et pathologie 33

Chapitre III. — Action du trithioparaméthoxy-phénylpropène 45

Chapitre IV. — Expérimentation clinique. Action du trithioparaméthoxy-phénylpropène dans les hypercholestérolémies 55

Observations 57

Conclusions 71

Bibliographie 75

Imp. Bosc Frères — Lyon